

**ANALYSE DE L'ARCHITECTURE DE LA MATIÈRE
BLANCHE ET PROJECTION DE MESURES SUR LA
SURFACE CORTICALE**

par

Etienne St-Onge

Thèse présentée au Département d'informatique
en vue de l'obtention du grade de philosophiæ doctor (Ph.D.)

FACULTÉ DES SCIENCES
UNIVERSITÉ DE SHERBROOKE

Sherbrooke, Québec, Canada, 15 janvier 2021

Le 15 janvier 2021

Le jury a accepté la thèse de Etienne St-Onge dans sa version finale

Membres du jury

Professeur Maxime Descoteaux
Directeur de recherche
Département d'informatique
Université de Sherbrooke

Professeur Martin Vallières
Président-rapporteur
Département d'informatique
Université de Sherbrooke

Professeur Kevin Whittingstall
Évaluateur interne
Département de radiologie diagnostique
Université de Sherbrooke

Professeur Louis Collins
Évaluateur externe
Département d'ingénierie biomédicale
Département de neurologie et de neurochirurgie
Université McGill

Sommaire

L'étude de l'architecture et de la connectivité structurelle du cerveau est possible grâce à l'imagerie par résonance magnétique de diffusion (IRMd). Ce type d'image, similaire à un champ vectoriel tridimensionnel, combiné à un algorithme nommé « tractographie », permet d'inférer la distribution des fibres de matière blanche et ainsi de reconstruire la structure locale du tissu. Or, cette méthode demeure limitée par une basse résolution et un faible rapport signal sur bruit. Afin de contourner ces limitations, des modèles géométriques construits à partir d'a priori anatomiques sont utilisés.

Cette thèse montre que des règles et des contraintes basées sur la modélisation corticale peuvent être intégrées à la tractographie par le biais d'équations de géométrie différentielle. En effet, la structure axonale sous-jacente à la matière grise peut être approximée avec l'utilisation de la surface et d'un flot de courbure moyenne. Pondéré par l'information de densité, ce flot permet d'obtenir une meilleure représentation des projections des fibres de matière blanche sous le cortex.

D'ailleurs, le fait d'incorporer la surface corticale, obtenue d'une image anatomique haute résolution, à l'IRMd permet d'augmenter la précision de la tractographie. Puisque l'acquisition d'une image anatomique (pondération T1) est toujours faite lors d'une IRMd, la combinaison des deux est une façon simple et peu coûteuse d'améliorer cette technique de reconstruction. Par ailleurs, discrétiser les surfaces corticales à l'aide de maillages, plutôt qu'avec des masques voxeliques, permet non seulement d'augmenter la précision de l'interface, mais d'intégrer facilement de nouveaux a priori et de mieux choisir la répartition des positions initiales.

L'ajout d'a priori et de modèles géométriques permet de mieux modéliser près du cortex et ainsi connecter jusqu'aux surfaces corticales. Cette connexion rend possible la projection de mesures de la matière blanche le long du cortex, un domaine également utilisé pour plusieurs analyses anatomiques (ex. épaisseur corticale), magnéto-/électro-encéphalographie (MEG/EEG) et IRM fonctionnelle (IRMf). L'intégration de ces surfaces corticales à la tractographie a un impact important pour les recherches multimodales sur la connectivité cérébrale.

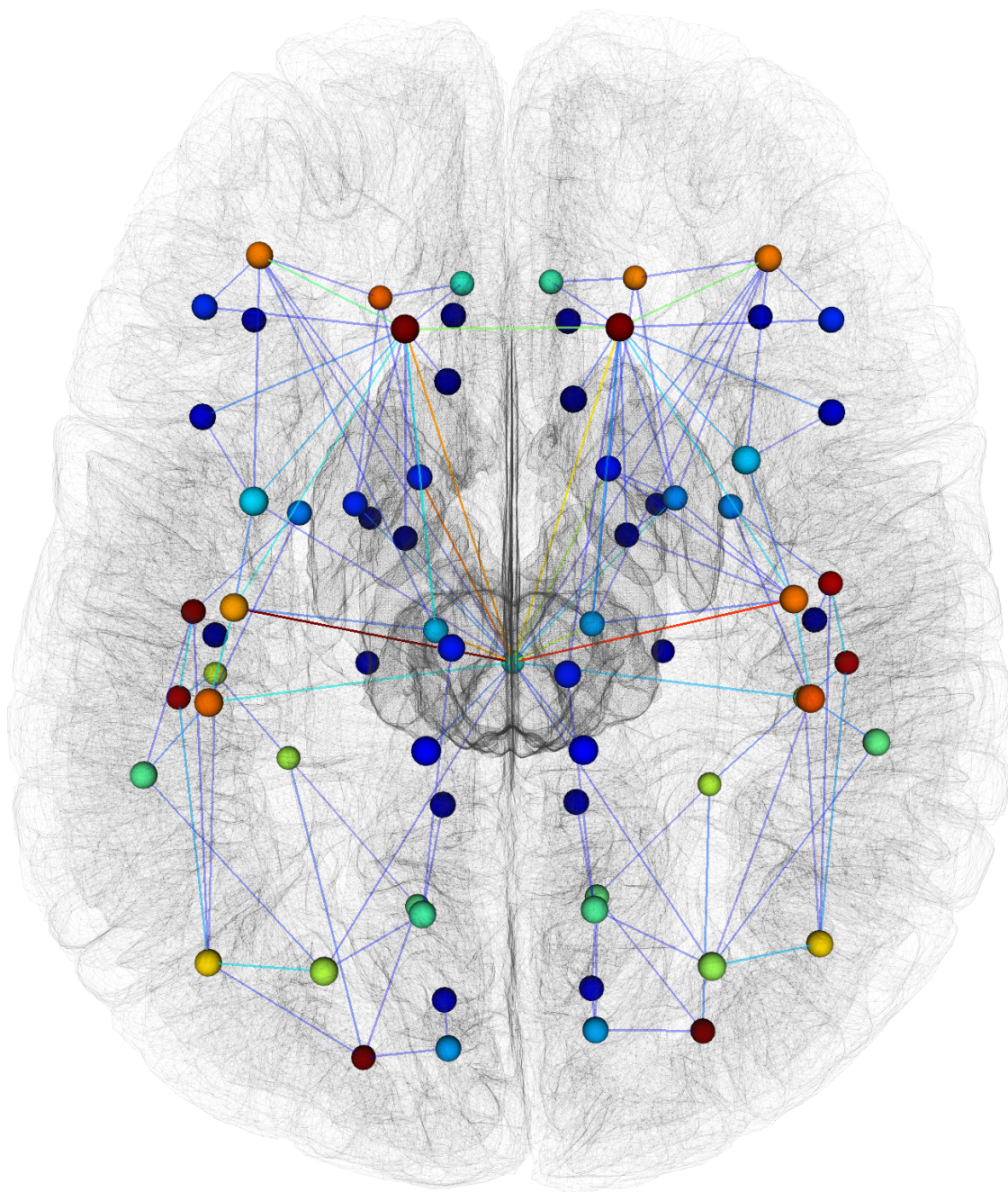
Cette combinaison de la tractographie et des surfaces corticales permet notamment de joindre différentes mesures de la matière blanche avec celles de la matière grise. La méthode proposée a d'abord été validée avec l'aide de données hautes résolutions *test-retest* et, par la suite, appliquée à une base de données pédiatriques dans l'objectif de mieux comprendre le développement humain.

De plus, cette reconstruction de la connectivité de la matière blanche nous permet d'estimer et de comparer l'architecture du cerveau. Ces mesures de connectivité sont employées pour classer les personnes atteintes de la maladie d'Alzheimer. Ce projet consiste à mieux discerner la maladie d'Alzheimer à partir des cartes de connectivité structurelle estimée à partir de la tractographie. Cette approche permet également d'inférer quelles sont les régions les plus importantes lors de la prédiction. Les régions obtenues se retrouvent également dans plusieurs études portant sur la maladie d'Alzheimer.

L'estimation des trajectoires de la structure de la matière blanche peut être améliorée avec l'aide de filtrage adapté à l'espace de diffusion. D'ailleurs, l'ajout d'une régularisation dans le domaine spatial et angulaire diminue le bruit de l'image de diffusion sans toutefois atténuer les contours présents. L'utilisation d'une mesure de distance adaptée à un champ d'orientation augmente la cohérence locale, facilitant ainsi la reconstruction de la connectivité cérébrale.

Mots-clés: Imagerie par résonance magnétique, imagerie par résonance magnétique de diffusion, tractographie, connectivité cérébrale.

SOMMAIRE



La connectivité de la matière blanche

- Etienne St-Onge

SOMMAIRE

Remerciements

J'aimerais d'abord remercier mon directeur de recherche, Maxime Descoteaux, de m'avoir guidé et soutenu tout au long de mes études supérieures. Je remercie Benoit Scherrer et Simon Warfield pour leurs conseils ainsi que de m'avoir accueilli au Boston Children's Hospital - Harvard Medical School. Un merci en particulier à Remco Duits et Rachid Deriche ainsi que leur équipe de m'avoir conseillé et aidé lors de nos collaborations.

Merci à tous mes collègues Achraf, Alessandro, Alex, Alexa, François, Frédéric, Gabriel, Gabrielle, Guillaume, Jasmeen, Jean-Christophe, Luc, Manon, Matteo, Maxime, Michaël, Noor et Samuel pour leur aides et intuitions, durant mon doctorat.

- Etienne

REMERCIEMENTS

Abréviations

2D Deux dimensions

3D Trois dimensions

4D Quatre dimensions

AD Maladie d'Alzheimer (*Alzheimer's disease*)

ADNI *Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative*

ACT *Anatomically-Constrained Tractography*

ADC Coefficient apparent de diffusion (Apparent diffusion coefficient)

AF Faisceau arqué (*Arcuate fasciculus*)

BST *Bundle-Specific Tractography*

CC Corps calleux (*Corpus callosum*)

CNN Réseau de neurones artificiels à convolution (*Convolutional neural network*)

CSD Déconvolution sphérique contrainte (Constrained spherical deconvolution)

CSC *Continuous Map Criterion*

CST Faisceau corticospinal (*Corticospinal tract*)

CSF Liquide cérebrospinal (*Cerebrospinal fluid*)

DCI Imagerie de diffusion par compartiment (*Diffusion compartment imaging*)

DKI Imagerie par kurtosis de diffusion (*Diffusion kurtosis imaging*)

DTI Imagerie par tenseur de diffusion (*Diffusion tensor imaging*)

EDP Équation aux dérivées partielles

EEG Électroencéphalographie

ABRÉVIATIONS

FA	Anisotropie fractionnelle (<i>Fractional anisotropy</i>)
fODF	Fonction de distribution d'orientations des fibres (<i>Fiber orientation distribution function</i>)
GM	Substance grise (<i>Gray matter</i>)
HARDI	Imagerie de diffusion à haute résolution angulaire (<i>High Angular Resolution Diffusion Imaging</i>)
HCP	<i>Human Connectome Project</i>
IRM	Imagerie par résonance magnétique
IRMd	Imagerie par résonance magnétique de diffusion
IRMf	Imagerie par résonance magnétique fonctionnelle
MEG	Magnétoencéphalographie
MACT	<i>Mesh Anatomically-Constrained Tractography</i>
MCI	Déficit cognitif léger (<i>Mild cognitive impairment</i>)
MD	Diffusivité moyenne (<i>Mean diffusivity</i>)
NC	Groupe contrôle (<i>normal control group</i>)
ODF	Fonction de distribution des orientations (<i>Orientation distribution function</i>)
PFT	<i>Particle Filtering Tractography</i>
PING	<i>Pediatric Imaging, Neurocognition, and Genetics</i>
PVE	Effet de volume partielle (<i>Partial volume effect</i>)
ROI	Régions d'intérêt (<i>Regions of interest</i>)
RGB	Rouge, vert et bleu (<i>Red, green and blue</i>)
SE	Groupe spécial euclidien (<i>Special euclidean group</i>)
SET	<i>Surface-Enhanced Tractography</i>
SNR	Ratio signal sur bruit (<i>Signal to noise ratio</i>)
SC	Noyaux sous-corticaux (<i>Subcortical structures</i>)
SF	Fonction sphériques (<i>Spherical function</i>)
SH	Harmoniques sphériques (<i>Spherical harmonics</i>)
TOD	Distribution des orientations d'un tractogramme (<i>Tract orientation density</i>)
WM	Substance blanche (<i>White matter</i>)

Table des matières

Sommaire	v
Remerciements	ix
Abréviations	xi
Table des matières	xiii
Liste des figures	xvii
Liste des tableaux	xxi
Introduction	3
1 Contexte	7
1.1 IRM de diffusion	7
1.1.1 Modèles locaux	8
1.2 Tractographie	11
1.2.1 Cartes anatomiques	11
1.2.2 Initialisation & terminaison	12
1.2.3 Iterations et directions	13
1.2.4 Interconnexions	15
1.2.5 Validation	16
1.2.6 Limitations	17
1.3 Connectomique	18
1.3.1 Représentation	19
	xiii

2	Intégration des surfaces corticales	21
2.1	Modélisation près du cortex	22
2.2	Surface & tractographie (SET)	22
2.2.1	Maillage	22
2.2.2	Mesures corticales	23
2.2.3	Flot géométrique	23
2.2.4	Initialisation et terminaison	24
2.2.5	Points extrémaux	27
2.2.6	Connectomique	28
2.2.7	Implémentation et application	29
3	Tractographie & surfaces corticales	35
3.1	Introduction	38
3.2	Background	39
3.3	Methods	40
3.4	Results	49
3.5	Discussion	56
3.6	Conclusion	59
4	Integration des surfaces corticales à la tractographie	67
4.1	Introduction	70
4.2	Methods	73
4.3	Experiments	75
4.3.1	Datasets and Processing	75
4.3.2	Evaluation	76
4.4	Results	77
4.4.1	Cortical coverage	77
4.4.2	Endpoint distribution	78
4.4.3	Surface measurements nearby endpoints	80
4.4.4	Variability	80
4.5	Discussion	81
4.6	Conclusion	84

TABLE DES MATIÈRES

5	La maladie d'Alzheimer et la connectivité structurelle	89
5.1	Introduction	92
5.2	Methods	93
5.3	Dataset	96
5.4	Experiments	97
5.5	Results	98
5.6	Discussion	99
5.7	Conclusion	102
5.8	Appendix	103
6	Traitement sur l'espace de diffusion	107
6.1	Image	107
6.2	Surface	109
6.3	Champ vectoriel	109
6.4	Champ de tenseurs	111
6.5	Champ d'orientations	112
6.5.1	Représentation mathématique	112
6.5.2	Filtrage directionnel avec $SE(3)$	113
6.5.3	Filtrage asymétrique	115
6.5.4	Filtrage par exemple	115
	Conclusion	119
A	Filtrage non-linéaire de multi-tenseurs	129
B	Filtrage directionnel avec $SE(3)$	137

TABLE DES MATIÈRES

Liste des figures

1.1	IRM de diffusion	8
1.2	Reconstruction DTI, ODF et fODF	10
1.3	Cartes probabiliste des différents tissus	12
1.4	Ceci n'est pas un neurone	14
1.5	Connectivité par tractographie	16
1.6	Visualisation et quantification du « <i>gyral bias</i> »	18
1.7	Connectivité structurelle	20
2.1	Surfaces corticales	23
2.2	Différentes méthodes d'initialisation	24
2.3	Cartes de répartitions et points d'initialisations	25
2.4	Initialisation dynamique	26
2.5	Régions sous-corticales	26
2.6	Différentes méthodes de terminaison	27
2.7	Connectivité par SET	28
2.8	Connectivité discrète et continue	29
2.9	Architecture du traitement	31
3.1	Superficial white matter fibers projection inside a gyrus	39
3.2	Evolution of WM surface	42
3.3	The GM surface and WM-GM interface	44
3.4	Surfaces and region of interest	45
3.5	Visualization of the HCP subject tractography	50
3.6	Tractography reconstruction over HR fodf peaks	52

LISTE DES FIGURES

3.7	Visualization of the estimated angular error	52
3.8	Histogram of streamline length	53
3.9	Coverage of streamlines endpoints along the WM-GM interface	54
3.10	Reproducibility of the eight different tractography methods	55
3.11	Visualization of the probabilistic tractography (test-retest dataset) . .	61
3.12	Visualization of the probabilistic tractography (HCP)	62
3.13	Main peak angular error	63
3.14	Nearest peak angular error	64
3.15	Maps of the volume fraction of intra-cellular space	65
3.16	Connectivity distribution matrix	66
4.1	Interface representation and seeding	70
4.2	Streamline termination	72
4.3	Adaptive seeding	73
4.4	Dynamic seeding	74
4.5	Coverage	78
4.6	Surface Density	79
4.7	Endpoint mean-curvature percentage & distribution	80
4.8	Inter-intra variance analysis	81
4.9	Coverage per seed	85
4.10	Density non-uniformity	86
4.11	Inter-intra variance analysis	86
4.12	Connectivity distribution matrix	87
4.13	Connectivity distribution matrix	88
5.1	The BrainNetCNN-like architecture of our method.	95
5.2	Saliency map features visualization	100
6.1	Filtrage d'un champ vectoriel	110
6.2	Filtrage d'un champ de tenseur	111
6.3	Filtrage de multi-tenseurs	112
6.4	Filtrage d'un champ de fODF	113
6.5	Filtrage d'un champ de fODF avec SE(3)	114

LISTE DES FIGURES

6.6	Filtrage asymétrique d'un champ de fODF	115
6.7	<i>Bundle specific tractography</i>	116
A.1	Synthetic phantom	134
A.2	Isotropic multi-tensor filtering error	134
A.3	Anisotropic multi-tensor filtering error	134
A.4	Multi-tensor denoising results	135
A.5	Multi-tensor denoising results	136
B.1	Synthetic phantom	142
B.2	HARDI enhancement results	142
B.3	Assessment of the filtering error	143
B.4	Table of the smallest error achieved	144
B.5	SE(3) denoising	144

LISTE DES FIGURES

Liste des tableaux

3.1	Estimated angular error average	51
3.2	Tractography methods comparison	53
3.3	Coverage of streamlines endpoints	54
3.4	Connectivity matrix reproducibility	56
4.1	Resulting streamlines percentage	85
4.2	Coverage percentage	85
5.1	Reported metrics for the experiments	99
5.2	Resulting hyperparameters	103

LISTE DES TABLEAUX

The future cannot be predicted, but futures can be invented

DENNIS GABOR

Introduction

La cartographie cérébrale

L'imagerie par résonance magnétique (IRM) est une technique non invasive d'imagerie médicale qui permet d'estimer l'architecture neuronale du cerveau. Cet outil d'analyse est fondamental pour le domaine des neurosciences qui tente continuellement de développer de nouveaux modèles pour mieux détecter et étudier les troubles du développement, les maladies neurodégénératives, les troubles mentaux, les commotions, les tumeurs, ainsi que plusieurs autres pathologies du cerveau humain [Catani, 2006; Ciccarelli et al., 2008]. La tractographie combinée à l'IRM de diffusion (IRMd) rend possible l'extraction de l'information structurelle sur les fibres nerveuses [Fornito et al., 2013; Hagmann et al., 2007; Wakana et al., 2007]. Ces avancées nous permettent d'estimer, d'analyser et de visualiser l'organisation des tissus cérébraux dans l'intention d'identifier la présence d'anomalies.

L'étude de la cartographie structurelle et fonctionnelle des interconnexions neuronales du cerveau est nommée la connectomique. Cette analyse de faisceaux de fibres de la matière blanche, reliant différentes régions de la matière grise, permet de mieux comprendre l'interaction fonctionnelle du système nerveux central. La carte de connectivité cérébrale, souvent représentée par une matrice symétrique, est estimée à partir des points terminaux de la tractographie [Jbabdi et al., 2015; Sotiropoulos et Zalesky, 2017; Yo et al., 2009]. Plusieurs projets substantiels, tel que le « *Human Connectome Project* » financé par le *National Institutes of Health*, ont justement pour but de cartographier et de mieux comprendre le fonctionnement du cerveau [Van Essen et al., 2013b].

Problématique

Certaines limitations de l'IRMd et de la tractographie peuvent mener à des mesures et conclusions biaisées [Descoteaux et al., 2009; Jbabdi et Johansen-Berg, 2011; Jones, 2008; Jones et Cercignani, 2010; Jones et al., 2013; Tournier et al., 2011; Yo et al., 2009]. Principalement causés par l'effet de volume partiel et la basse résolution spatiale de l'IRMd, les algorithmes de tractographie ont de la difficulté à reconstruire la structure des fibres sous-jacentes au cortex [Reveley et al., 2015; Schilling et al., 2017; Van Essen et al., 2013a]. Ces imperfections, donnant lieu à plusieurs biais de la tractographie, ont une conséquence directe sur les métriques de connectivité puisque les faisceaux de fibres faciles à reconstruire sont surreprésentés, alors que les faisceaux difficiles sont sous-représentés voir même inexistant.

Objectif de recherche

À cet égard, cette recherche vise à combiner des aprioris géométriques aux surfaces corticales qui sont extraites d'une image anatomique pour faciliter l'analyse conjointe entre la matière blanche et la matière grise [St-Onge et al., 2018; Teillac et al., 2017; Yeh et al., 2017]. L'approche proposée facilitera l'estimation de certains biais de la tractographie le long de la surface corticale [St-Onge et Descoteaux, 2018; St-Onge et al., 2018].

Dans le cadre de cette thèse, les principaux objectifs sont :

1. d'étudier les biais de la tractographie près du cortex,
2. d'analyser leurs répercussions sur les cartes de connectivité,
3. de présenter de nouvelles approches et améliorations dans le but de corriger ces biais de points terminaux,
4. d'appliquer les méthodes développées à l'étude du connectome afin de mieux comprendre le développement du cerveau.

Plan du texte

Au travers des sections de cette thèse, différents sujets de recherche seront abordés : l'imagerie de diffusion, la tractographie, jusqu'à l'étude du connectome. Le premier chapitre est une mise en contexte de l'état des connaissances et des limitations de ces concepts. Le second chapitre présente différentes approches d'intégration de surfaces corticales à la tractographie afin d'améliorer la reconstruction près du cortex et de parfaire l'estimation de matrices de connectivité structurelle. Le troisième chapitre décrit une amélioration pour surmonter certaines de ces imperfections : l'ajout de la surface corticale et d'un flot géométrique à la tractographie. Le quatrième chapitre présente une comparaison de différentes approches qui intègrent la surface corticale pour l'étude des biais corticaux et de la variabilité du connectome. Le cinquième chapitre décrit une application de l'apprentissage automatique qui a pour objectif de caractériser la maladie d'Alzheimer à partir de la connectivité structurelle. Le dernier chapitre expose diverses applications pour filtrer et améliorer les orientations reconstruites d'une image de diffusion. Finalement, une conclusion rappelle les points importants ainsi que les contributions faites durant mes recherches au doctorat.

INTRODUCTION

Chapitre 1

Contexte

1.1 IRM de diffusion

L'imagerie par résonance magnétique est un outil remarquable qui permet l'investigation de la structure et de la géométrie des tissus cérébraux. Grâce à des séquences IRM spécialisées, il est possible de mesurer le signal de diffusion issu du déplacement des molécules d'eau. Ce type de méthode, regroupé sous le nom IRM de diffusion (IRMd), permet d'obtenir un contraste pour chacune des directions de diffusion.

Dans l'espace d'acquisition de la diffusion, nommé « *q-space* », il est possible de quantifier l'effet de la diffusion à différentes positions, défini par des vecteurs (« *b-vectors* ») pondérés en magnitude (« *b-values* »). La perte de signal, en fonction du temps, est causée par le déplacement des molécules excitées dans le plan tangent à la direction courante. Cette différence entre le signal initial sans diffusion (image b_0) et les différentes directions donne le moyen de quantifier l'anisotropie locale d'un tissu [Jones, 2010].

Cette quantification du signal de diffusion, estimée par la variation d'intensité, cause une importante diminution du rapport signal sur bruit, « *signal-to-noise ratio* » (SNR), ainsi que plusieurs artéfacts. Cela entraîne une baisse de résolution significative comparée aux acquisitions anatomiques standards par IRM, ce qui amplifie l'effet de volume partiel (PVE). Dans le but d'améliorer la précision des acquisitions, plu-

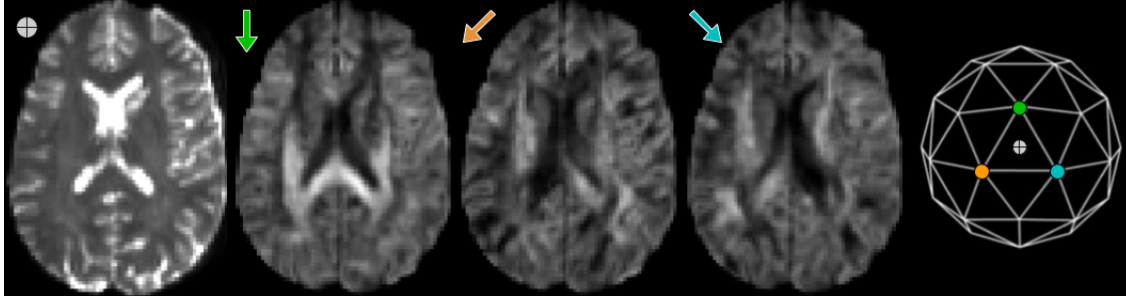


Figure 1.1 – IRM de diffusion avec une image b_0 et 3 directions à une « b -value » 1000. Ces volumes de diffusion sont représentés par 3 positions sur une sphère discrète et d'un point centre (b_0) dans le « q -space ».

Plusieurs algorithmes de traitement d'images ont été créés spécifiquement pour l'IRMd. Ceux-ci regroupent les algorithmes de débruitage [St-Jean et al., 2014], les cartes de déformations causées par la susceptibilité magnétique [Andersson et al., 2003] ainsi que la correction du *Eddy current* [Reese et al., 2003]. Ces imperfections ont des impacts importants sur les méthodes de reconstruction telles que les modèles locaux et la tractographie.

1.1.1 Modèles locaux

Afin de caractériser certaines informations de la microstructure, les modèles locaux se basent sur l'anisotropie locale et la variation du signal de diffusion (dans le « q -space »). Cette modélisation voxelique est souvent considérée comme un outil nécessaire à la tractographie, car elle permet d'estimer l'orientation des fibres de la matière blanche.

Tenseur de diffusion Le tenseur de diffusion est un modèle gaussien tridimensionnel qui permet d'estimer l'orientation principale de la structure. Souvent représenté par une matrice symétrique, ce modèle nécessite seulement l'acquisition de six directions de diffusion. Même si cette représentation est simpliste, puisqu'elle ne modélise pas les croisements, elle permet de rapidement estimer de façon grossière le signal de diffusion. Plusieurs mesures de diffusion découlent de ce modèle : l'anisotropie fractionnaire (FA), la diffusivité moyenne (MD), radiale et axiale.

1.1. IRM DE DIFFUSION

Ce modèle a longtemps été utilisé puisqu’il est bien connu dans le domaine mathématique. La représentation du tenseur est souvent utilisée pour modéliser la métrique de distance locale dans un espace géométrique.

Fonction de distribution des orientations La fonction de distribution des orientations (ODF) est une représentation probabiliste des directions de diffusion sur une sphère. Celle-ci permet d’estimer la répartition du signal IRMd à l’aide de fonction sphérique (SF) à chaque voxel. Cette représentation, beaucoup plus flexible que celle du tenseur, supporte la reconstruction de configurations complexes telle que les croisements. Ces fonctions sphériques sont souvent représentées dans le domaine fréquentiel par des coefficients d’harmonique sphérique (SH). Pour déterminer la direction de la structure du tissu de fibres nerveuses, et non pas celle de la diffusion de l’eau, une spécialisation de l’ODF a été créée, nommée la « *fiber* » ODF (fODF) [Descoteaux et al., 2009; Tournier et al., 2004]. Cet aiguisage (« *sharpening* ») applique une déconvolution sphérique contrainte (CSD) avec la distribution d’une seule population de fibres [Tournier et al., 2007]. La fODF permet de mieux détecter les croisements puisqu’elle est plus pointue que l’ODF (figure 1.2).

De multiples améliorations pour la fODF ont été présentées pour mieux estimer l’orientation locale des différents tissus. Ceux-ci ont souvent l’objectif de réduire le bruit et/ou d’augmenter la précision angulaire. Certains rehaussements (« *enhancement* ») de l’espace de diffusion seront présentés dans le chapitre 6.

Autres modèles Plusieurs autres modèles locaux sont utilisés pour mieux estimer les propriétés de la microstructure [Winston, 2012]. Ces estimations locales ont pour but d’analyser la variation dans les différentes structures des tissus cérébraux, similaires à des biomarqueurs. Cette information serait un outil majeur pour détecter certaines maladies et infections qui affectent le cerveau. Certains sont basés sur l’expansion du DTI, tel que le DTI généralisé (GDTI) [Liu et al., 2010] ou par le kurtosis de diffusion (DKI) [Jensen et al., 2005]. D’autres modèles estiment le propagateur de diffusion, la fonction de densité de probabilité : MAPMRI [Özarslan et al., 2013b], SHORE [Özarslan et al., 2013a], DSI [Wedeen et al., 2005] et DPI [Descoteaux et al., 2013a].

teaux et al., 2011]. De plus, il y a de nombreux modèles compartimentaux (DCI) basés sur des formes géométriques (sphère, cylindre, tenseur ...) comme le multi-tenseurs [Tuch et al., 2002], DIAMOND [Scherrer et al., 2016], CHARMED [Assaf et al., 2004], NODDI [Zhang et al., 2012] et autres [Ferizi et al., 2014]. Cependant, ces méthodes de reconstruction locale sont fortement limitées non seulement par la résolution spatiale de l'IRMd, mais également par le nombre d'acquisitions dans l'espace de diffusion. De plus, la plupart des modèles qui caractérisent la microstructure ont besoin d'une bonne résolution angulaire sur plusieurs « *b-values* ». Cette haute résolution du « *q-space* », coûteuse en temps d'acquisition, est nécessaire pour mieux estimer la variation du signal de diffusion dans chacune des directions. Puisque cette reconstruction est faite localement à chaque voxel, elle est susceptible à différents artéfacts de diffusion. C'est pourquoi l'estimation des paramètres du modèle est très sensible à l'acquisition et peut varier d'une séquence IRMd à une autre.

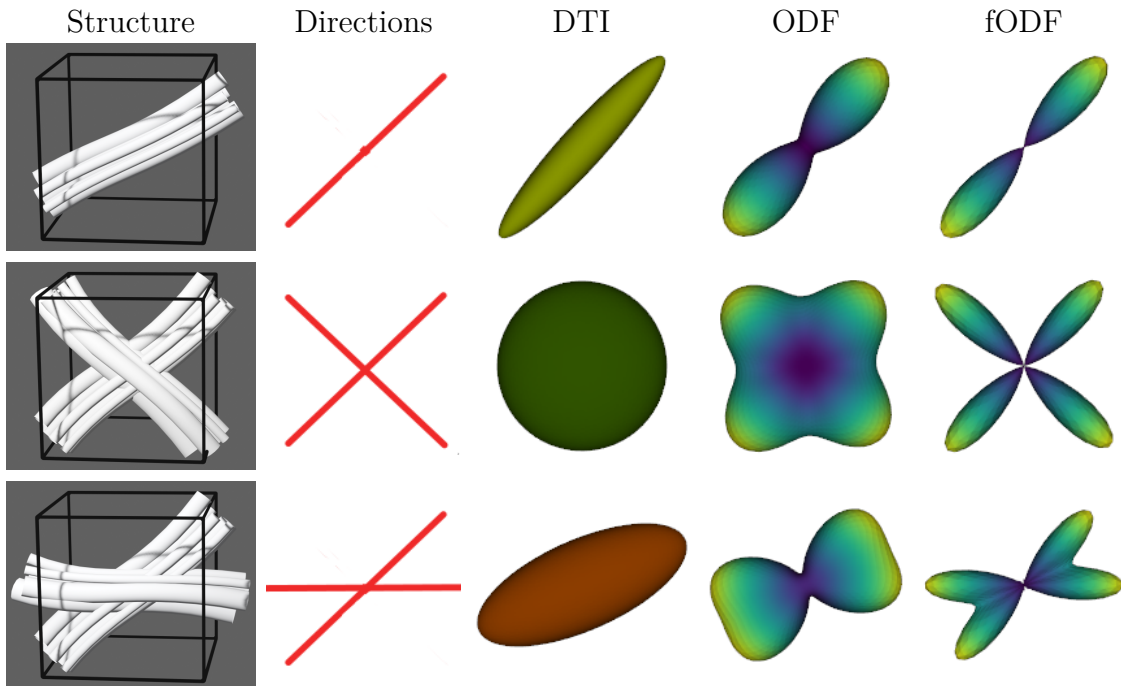


Figure 1.2 – Reconstruction du tenseur de diffusion (DTI) des fonctions de distribution des orientations, sans (ODF) ou avec (fODF) déconvolution sphérique, pour trois configurations de fibres (simple, croisement à 90 et 45 degrés).

1.2. TRACTOGRAPHIE

Cela dit, l'ODF et la fODF sont particulièrement précis pour estimer la distribution directionnelle à chacune des positions (voxels), et ce, avec un petit nombre de paramètres à estimer ce qui les rend moins sensibles au bruit. Cette précision angulaire est cruciale pour les algorithmes de tractographie qui visent à parfaire la reconstruction de la structure de la matière blanche.

1.2 Tractographie

La tractographie est l'algorithme de reconstruction de l'architecture des fibres de la matière blanche. En suivant l'orientation locale, estimée par l'IRMd et les modèles locaux, il est possible de reconstruire plusieurs chemins à l'intérieur de la structure complexe du cerveau. Ces chemins, construits à partir d'une série de points liés par des segments de droites forment une ligne polygonale, appelée « *streamline* ». À l'échelle du cerveau, l'ensemble de ces « *streamlines* », nommé tractogramme, permet de caractériser la connectivité cérébrale dite structurelle.

Cet algorithme de reconstruction est similaire à l'estimation de trajectoires dans un champ de vecteurs. Plusieurs approches mathématiques existent pour estimer ces lignes de courants : locale (déterministe et probabiliste) ou globale (graphes ou géodésique). Parmi ceux-ci, les algorithmes à itération locale présentent l'avantage de pouvoir être adaptés localement pour suivre un modèle géométrique donné, ils seront donc privilégiés dans le cadre de cette recherche [Jeurissen et al. \[2019\]](#). Ce type d'approche est également plus commun pour l'estimation de la connectivité structurelle.

1.2.1 Cartes anatomiques

Puisque les algorithmes de tractographie ont pour objectif de reconstruire la matière blanche, ceux-ci ont besoin d'images ou de cartes anatomiques qui leur indiquent l'emplacement des différents tissus, c'est pourquoi l'utilisation de masques est nécessaire. Ces cartes doivent être dans le même espace et domaine que l'image de diffusion, permettant de retracer la position anatomique de chacun des points de la « *streamline* » et de guider l'algorithme (figure 1.3). Il est donc possible avec ces cartes de

savoir si la trajectoire courante est valide, à l'intérieur de la matière blanche [Girard et Descoteaux, 2012; Smith et al., 2012a].

Certains algorithmes récents comme le *Particle Filtering Tractography* (PFT) [Girard et al., 2014] et le *Anatomically-Constrained Tractography* (ACT) [Smith et al., 2012a] tirent avantage des cartes de segmentation probabiliste des différents tissus afin de filtrer les « *streamlines* ». Ce filtrage basé sur les cartes anatomiques, nommé *Continuous Map Criterion* (CMC), permet d'évaluer la probabilité de chaque chemin généré. Les trajectoires seront conservées par l'algorithme seulement si elles connectent deux endroits distincts de la matière grise.

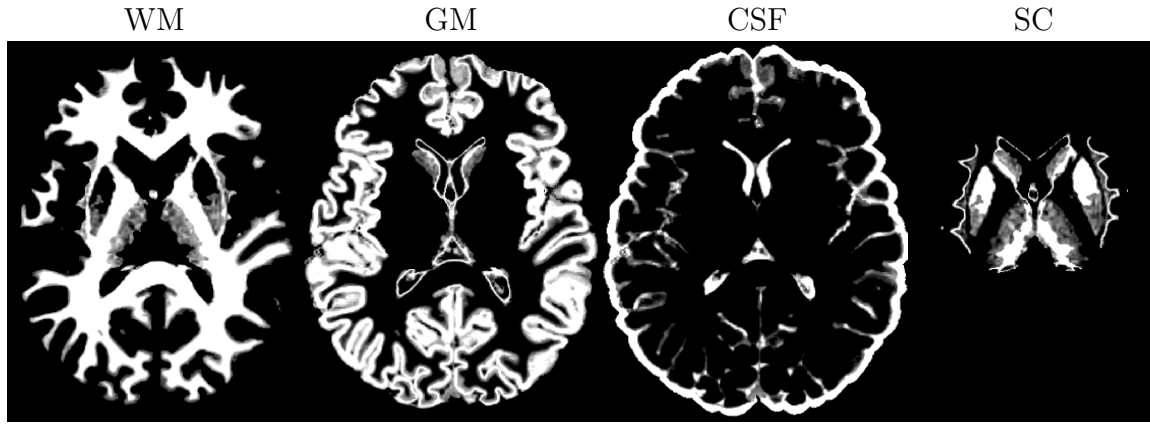


Figure 1.3 – Cartes de segmentation probabiliste des différents tissus : la matière blanche (WM), la matière grise (GM), le liquide cébrospinal (CSF) et les noyaux sous-corticaux (SC).

1.2.2 Initialisation & terminaison

Point de départ Puisque l'IRMd est symétrique pour les directions antipodales, deux trajectoires diamétralement opposées sont lancées pour chaque point initial (« *seed* ») dans l'axe de diffusion principal. Ces deux trajets seront par la suite groupés pour former une seule « *streamline* ». Les « *streamlines* » sont généralement initialisées à l'intérieur d'une région anatomique choisie. Ce choix peut être séparé en trois familles d'initialisations : à l'intérieur de la matière blanche, au cortex (dans

1.2. TRACTOGRAPHIE

la matière grise ou l'interface WM/GM), ou dans une région d'intérêt. Ces régions sont souvent définies à partir des cartes anatomiques, néanmoins plusieurs mesures de diffusion sont également employées. Par exemple, la FA pour commencer dans les régions hautement structurées afin de reconstruire les faisceaux principaux de la matière blanche.

Notamment, il est plus facile d'interconnecter deux régions du cortex, quand les « *streamlines* » sont initialisées dans la GM ou à l'interface WM/GM, puisque le point de départ s'y trouve déjà. Cet avantage est employé par les deux algorithmes présentés antérieurement, PFT & ACT.

Point d'arrivé Le lieu de terminaison est également défini par une région anatomique, normalement la matière grise. Toutefois, il est possible qu'une trajectoire soit promptement arrêtée et rejetée si elle passe par une région invalide. Autrement, la « *streamline* » peut également être arrêtée s'il n'y a plus de direction plausible ou si elle devient trop longue (voir figure 1.4). Ce type de terminaison est souvent définie par des paramètres de l'algorithme de tractographie tel que la courbure locale maximale et la longueur maximale. Cette « *streamline* » pourra être supprimée ultérieurement par l'algorithme si elle ne rejoint pas un endroit de terminaison valide.

Alternatives Récemment, plusieurs approches commencent et terminent les trajectoires à partir de la surface corticale. Avec ces méthodes, l'interface WM/GM est encore utilisée, par contre, celle-ci est définie par un maillage géométrique plutôt qu'une image voxelique. Ces méthodes sont présentées avec plus de détails dans le prochain chapitre 2.

1.2.3 Iterations et directions

Les algorithmes de tractographie locale par pas (« *step* ») ont pour objectif de suivre l'orientation de la structure à chacune des itérations. Cette orientation est basée sur la direction locale estimée à partir des modèles locaux. Il existe de multiples façons de choisir la direction empruntée par une « *streamline* ». Ces dernières sont

généralement divisées en deux grandes familles : les approches déterministes ou probabilistes. Une simplification de cet algorithme est présentée dans la figure 1.4. Quelle que soit l'approche, la direction choisie dépend principalement de deux paramètres : l'angle (ou courbure) maximal et la taille du pas. La direction suit la trajectoire de l'itération précédente avec un angle maximal. D'un point de vue anatomique, puisque la courbure locale des neurones varie selon le faisceau à reconstruire, cet angle varie entre 30 et 60 degrés en fonction de l'objectif de la reconstruction. La grandeur du pas, quant à lui, est un paramètre généralement choisi en fonction de la taille des voxels de l'image, entre $0.1mm$ et $0.5mm$ [Basser et al., 2000; Descoteaux et al., 2008; Girard et al., 2014; Smith et al., 2012a; Tournier et al., 2012].

Déterministe Les méthodes déterministes suivent la direction la plus probable à chaque itération, normalement l'orientation où le modèle de diffusion (DTI, fODF) a la plus grande diffusivité.

Probabiliste Au contraire, les méthodes probabilistes choisissent au hasard la prochaine direction, suivant la distribution des orientations possibles. Cela permet de mieux explorer l'ensemble du domaine au coût d'une plus grande variabilité locale.

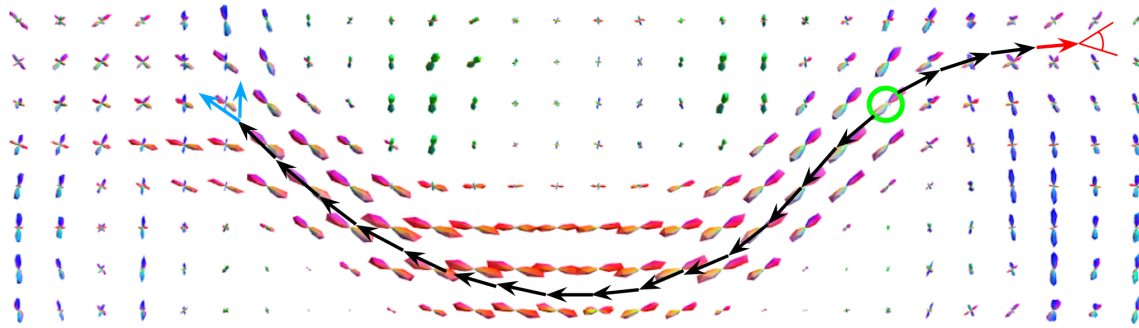


Figure 1.4 – Tractographie itérative locale : « *streamline* » (vecteurs noirs) initialisée à un point de départ (cercle vert) suivant la direction du modèle local (fODF). Du côté droit, la trajectoire s'est arrêtée (vecteur rouge) puisqu'il n'y a pas de direction plausible dans un angle maximal. Du côté gauche, l'algorithme doit choisir la prochaine trajectoire (vecteurs bleus). Une approche déterministe choisirait la plus probable, alors que celle probabiliste pigerait dans la distribution du modèle local.

1.2. TRACTOGRAPHIE

Alternatives Afin de mieux suivre les orientations locales, il existe d'autres méthodes d'estimation de trajectoire d'ordre supérieur (i.e. Runge-Kutta), ou utilisant un pas de grandeur variable. De plus, [Daducci et al., 2016; Girard et al., 2017; Schiavi et al., 2020] ont proposé récemment d'incorporer des mesures de diffusion afin de séparer les trajectoires plausibles basées sur de l'informations provenant de la microstructure, par exemple le taux de myéline ou le diamètre des axones.

1.2.4 Interconnexions

Deux régions de la matière grise reliées par un chemin sont considérées interconnectées. Cette connectivité est donc mesurée à partir de l'emplacement des deux points extrémaux de chaque « *streamline* » finissant dans la GM. Pour les algorithmes initialisés dans la matière blanche, il s'agit des deux points terminaux, à chaque extrémité. Pour les méthodes d'initialisations dans la matière grise, ou à l'interface WM-GM, il s'agit plutôt de la position de départ et de fin. Par la suite, une carte anatomique des différentes régions cérébrales (atlas) est utilisée pour regrouper les positions d'une même région (voir figure 1.5). Finalement, les différents chemins du tractogramme peuvent être séparés par interconnexion, pour chaque paire de régions [Yeh et al., 2020].

Lors de l'étude de la connectivité, seulement les points extrémaux des « *streamlines* » sont classifiés par les régions corticales. Pour cette raison, il faut donc s'assurer que ceux-ci terminent dans les régions de la matière grise. Cela n'est pas toujours le cas, en raison de l'imprécision de l'IRMd dans la matière blanche superficielle (près du cortex). Pour forcer les « *streamlines* » à avoir des extrémités valides, Girard et al. [2014]; St-Onge et al. [2018]; Teillac et al. [2017]; Yeh et al. [2017] ont proposé de les initialiser à partir du cortex ou de la surface de la matière blanche. Même si l'initialisation de l'interface et le filtrage particulière augmentent le taux de réussite de la tractographie, ces méthodes n'améliorent pas la précision de la reconstruction des « *streamlines* » près du cortex [Schilling et al., 2017]. Toutefois, une étude faite par Girard et al. [2020] montre que certaines méthodes sont plus performantes que d'autres dans l'estimation de la connectivité anatomique entre deux régions données.

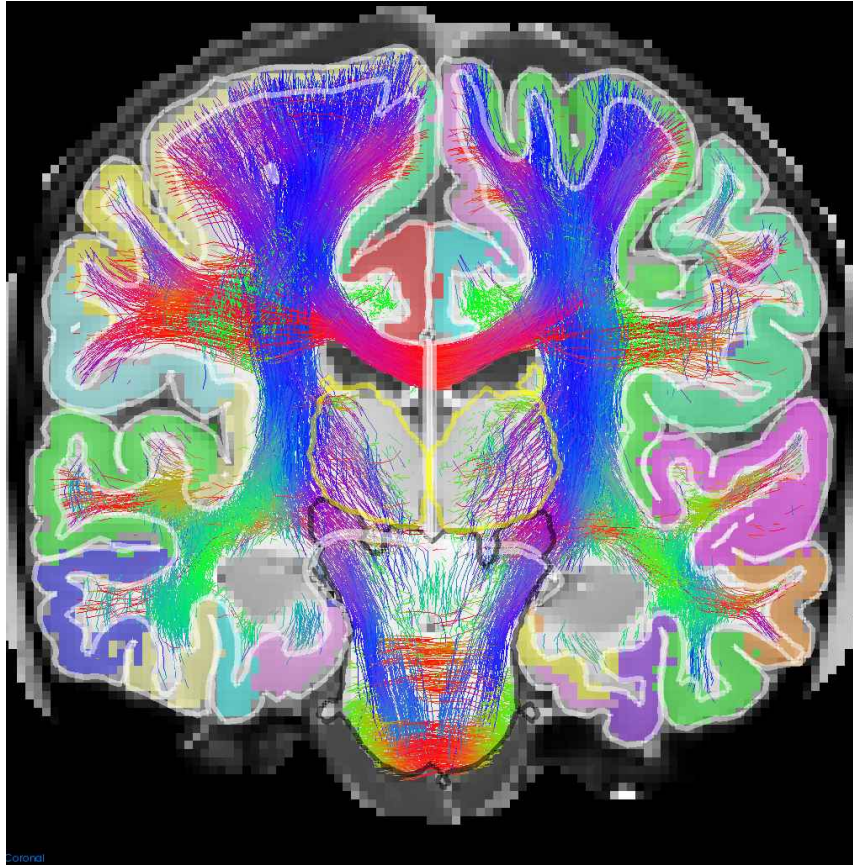


Figure 1.5 – Connectivité structurelle à partir d’un atlas et de la tractographie.

1.2.5 Validation

Même s’il existe plusieurs méthodes pour valider les résultats de la tractographie, chacune comporte son lot de limitations. Les fantômes numériques sont les plus pratiques, puisque la vérité terrain est parfaitement connue [Caruyer et al., 2014; Côté et al., 2013; Neher et al., 2014]. Ces fantômes sont souvent utilisés pour comparer les différents algorithmes dans des configurations ambiguës (croisement, embranchement ...). Les fantômes physiques sont beaucoup plus complexes à construire sans avantage significatif pour la tractographie. Ceux-ci sont donc plus utilisés pour la reconstruction de modèles locaux puisque le signal de diffusion mesuré est réel. Ces deux méthodes sont souvent critiquées puisque leur complexité structurelle est encore très loin de l’architecture cérébrale.

1.2. TRACTOGRAPHIE

Les études histologiques *post mortem* représentent une autre forme de validation qui utilise la dissection ou le traçage axonal sur des cerveaux humains ou de primates. Ces deux méthodes ont l'avantage de permettre l'observation directe de la structure axonale d'un petit nombre de faisceaux ou d'un site d'injection. En contre-partie, elles sont extrêmement complexes et requièrent beaucoup de préparatifs et de précision, c'est pourquoi malgré leur précision, les fantômes sont plus majoritairement utilisés. Dans les dernières années, plusieurs études de dissection des faisceaux de la matière blanche comparent leurs résultats à une dissection virtuelle par tractographie [De Benedictis et al., 2016; Hau et al., 2017; Maffei et al., 2018; Sarubbo et al., 2019]. D'autres ont pour objectif de quantifier la connectivité structurelle à l'aide de biomarqueurs [Schmahmann et al., 2007; Yeterian et al., 2012]. Parmi celles-ci, certaines recherches comparent la précision de différents algorithmes de tractographie [Girard et al., 2020; Schilling et al., 2017].

1.2.6 Limitations

Étant donné que la tractographie est basée sur l'orientation locale des modèles, elle est limitée par certaines imperfections de l'image de diffusion dénotées précédemment. De multiples améliorations ont été proposées pour augmenter la précision et diminuer l'effet de volume partiel causé par la faible résolution voxelique [Coupé et al., 2013; Girard et Descoteaux, 2012]. Malgré ces ajustements, la tractographie comporte toujours plusieurs biais, dont le biais de gyri (« *gyral bias* »). Illustré dans la figure 1.6, ce biais de répartition des points d'extrémités des « *streamlines* » est fort probablement causé par la basse résolution de l'IRMd et l'effet de volume partiel près de la matière grise qui y est associé [Reveley et al., 2015; Schilling et al., 2017; Van Essen et al., 2013a].

La complexité de l'architecture cérébrale en plus des ambiguïtés locales rendent la reconstruction et sa validation difficiles. L'ajout d'aprioris et de modèles anatomiques est nécessaire pour améliorer ces algorithmes. Ces méthodes doivent également balancer la sensibilité et la spécificité, le compromis entre maximiser le taux de vrai positif et de minimiser le taux de faux positif [Girard et al., 2020; Maier-Hein et al., 2017].

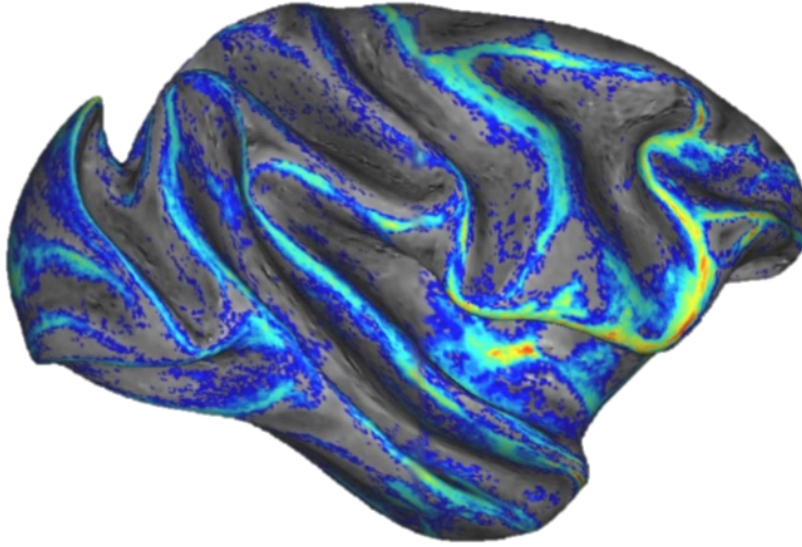


Figure 1.6 – Visualisation de la distribution fortement non-uniforme des points terminaux de la tractographie, fortement biaisé le long des gyri (« *gyral bias* »). Image tirée de [Reveley et al. \[2015\]](#).

1.3 Connectomique

Comme nous l'avons vu, le tractogramme qui résulte de la tractographie permet d'évaluer les interconnexions entre les différentes régions cérébrales. Ces interconnexions de la matière blanche (faisceaux de fibres) forment une carte structurale que l'on appelle un connectome. La connectomique est l'étude de ce connectome. Son objectif est de mieux appréhender la connectivité cérébrale au sein du système nerveux grâce à une meilleure compréhension des interactions entre ces régions. L'analyse de la connectivité cérébrale repose sur des mesures d'interconnexions entre les différentes régions corticales. Par exemple, avec la théorie des graphes et d'autres approches statistiques, il est possible de mesurer la similarité ou la distance entre plusieurs groupes et sujets. Les différentes approches employées pour effectuer ces analyses peuvent être classées en deux grandes familles : les études structurelles ou celles fonctionnelles.

Connectivité structurelle Comme discuté précédemment, l'architecture de la matière blanche peut être estimée *in vivo* avec l'aide de l'IRMd et de la tractographie. Cette reconstruction permet d'obtenir plusieurs mesures de connectivité interreliant

1.3. CONNECTOMIQUE

les nombreuses régions de la matière grise. Ces mesures peuvent être obtenues directement de la tractographie et des trajectoires ; par exemple, le nombre de « *streamlines* » entre chaque région (« *streamlines count* »). Sinon elles peuvent être obtenues indirectement à partir des modèles locaux le long des « *streamlines* » (FA moyenne, la MD maximale, etc ...). [Schiaavi et al., 2020; Schilling et al., 2017; Yeh et al., 2020].

Connectivité fonctionnelle Pour la connectivité fonctionnelle, l’emphase est placée dans l’étude de fonctions pour chaque région ainsi que l’interaction entre ces régions. L’électroencéphalographie (EEG), la magnétoencéphalographie (MEG) et l’IRM fonctionnelle (IRM) mesurent, de façon indirecte, l’activation neuronale dans la matière grise [Hutchison et al., 2013]. Ces méthodes peuvent donc estimer des cartes d’activations ou de corrélation, et reconstruire un graphe ou une matrice d’interaction fonctionnelle.

1.3.1 Représentation

Ces mesures de connectivité sont souvent représentées sous forme de graphe non orienté. Les sommets de ce graphe (également appelés points ou noeuds) représentent généralement les différentes régions corticales. Les arêtes du graphe sont les interconnexions indiquant une interaction entre deux régions. Les sommets peuvent contenir l’information sur la région avec un vecteur de mesures (position 3D, aire corticale, signal observé, etc.) alors que les arêtes contiennent les détails de l’interaction (corrélation, « *streamlines count* », propriétés de diffusion le long des chemins ...). Ces graphes deviennent orientés lorsqu’ils sont utilisés avec des mesures directionnelles (non symétriques) d’une région à l’autre.

L’étude de la structure et de la topologie d’un graphe est un domaine de recherche à part entière. Plusieurs analyses de la connectivité cérébrale utilisent ce type d’approche pour quantifier l’interconnexion entre les différentes régions corticales [He et Evans, 2010; Kocevar et al., 2016; Yeh et al., 2020]. Différentes propriétés (excentricité, centralité, distance moyenne ...) de ces graphes sont utilisées pour l’analyse de la connectivité structurelle et fonctionnelle. Ces propriétés réduisent la dimensionnalité du problème, permettant de plus facilement comparer et classer les graphes.

Pour une mesure d'interconnectivité choisie (e.g. « *streamlines count* ») les poids des arêtes peuvent être représentés par une matrice, similaire à la construction d'une matrice d'adjacence. Cette matrice, constituée d'un nombre de lignes et colonnes égales au nombre de sommets, regroupe les valeurs d'interconnexions entre l'ensemble des paires de régions. Ces représentations sont illustrées dans la Figure 1.7.

Le prochain chapitre survole l'intégration des surfaces corticales à la tractographie qui a pour objectif d'améliorer la reconstruction et analyse de la connectivité cérébrale.

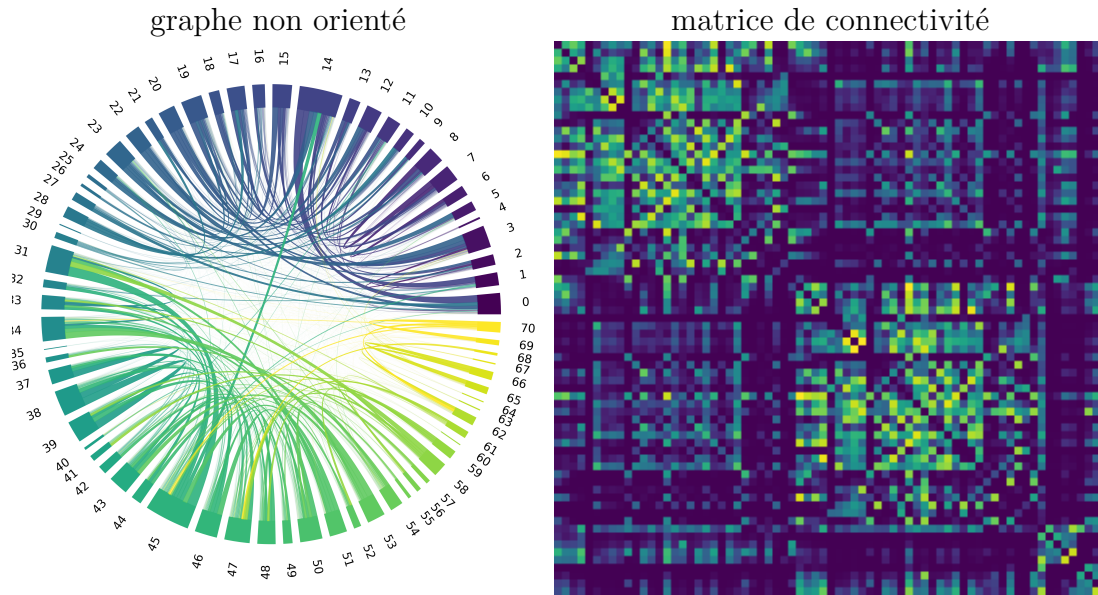


Figure 1.7 – Connectivité structurale (« *streamlines count* ») représentée par un graphe circulaire non orienté et une matrice en échelle logarithmique.

Chapitre 2

Intégration des surfaces corticales

Plusieurs améliorations ont récemment été proposées pour les méthodes de tractographie présentement limitées par plusieurs imperfections de l'IRMd, telles que le faible rapport signal sur bruit (SNR) et l'effet de volume partiel (PVE) [Calamante, 2019; Côté et al., 2013; Roine et al., 2014]. La plupart de ces limitations impactent directement la qualité de la reconstruction de la matière blanche par tractographie. Pour contourner ces artéfacts, fortement reliés à la discrétisation voxelique, Cottaar et al. [2015] & St-Onge et al. [2015] furent les premiers à suggérer l'utilisation de surfaces corticales pour améliorer la tractographie. Grâce aux modèles géométriques basés sur la courbure du cortex, ces méthodes peuvent intégrer un maillage de la surface corticale pour augmenter la précision du masque de tractographie, réduire le PVE ainsi que certains biais corticaux.

Par la suite, les surfaces corticales ont été intégrées dans plusieurs algorithmes de tractographie, c'est le cas notamment du *Mesh-ACT* (MACT) [Yeh et al., 2017], du *Surface-Enhanced Tractography* (SET) [St-Onge et al., 2018], ainsi que d'une méthode globale avec contrainte près du cortex [Teillac et al., 2017]. Ces surfaces sont également utilisées pour améliorer l'orientation des modèles locaux près du cortex [Cottaar et al., 2016], ou pour mieux estimer la diffusion dans les différentes couches de la matière grise [Avram et al., 2020].

2.1 Modélisation près du cortex

Parmi les méthodes présentées précédemment, les recherches de [Cottaar et al. \[2020\]](#); [St-Onge et al. \[2018\]](#) se démarquent par l'intégration d'un flot mathématique afin de mieux reconstruire l'orientation des fibres de la matière blanche sous-jacente au cortex, sans l'utilisation de l'IRMd. Ce flot est basé sur la géométrie du cortex et s'affranchit de l'IRMd. D'autre part, cette modélisation améliore les directions locales estimées et aide la tractographie dans les endroits où le signal de diffusion est fortement corrompu par le PVE. Puisque cette modélisation est indépendante à l'IRMd, elle permet une reconstruction valide sous le cortex même si la résolution spatiale de l'image est très basse. Ce type d'approche est un premier pas pour réduire les biais corticaux causés par une mauvaise projection des trajectoires près du cortex.

2.2 Surface & tractographie (SET)

L'initialisation de la tractographie à partir de surfaces corticales avec un flot géométrique fut d'abord proposée durant mes recherches à la maîtrise [[St-Onge, 2016](#)] et puis validée durant mon doctorat. La méthode découlant de cette recherche, le *Surface-Enhanced Tractography* (SET), est détaillée dans le premier article (chapitre [3](#)). L'analyse approfondie des points terminaux (ex. biais de gyri, couverture du cortex), avec les différentes méthodes d'intégration des surfaces corticales, est décrite dans le second article (chapitre [4](#)).

L'objectif de SET est d'améliorer la tractographie en intégrant les surfaces corticales. Cette section présente les différents concepts et avantages de ce type d'approche.

2.2.1 Maillage

Tout d'abord, l'ajout de ces surfaces permet d'avoir une meilleure précision de l'interface entre les différents tissus. En effet, ces surfaces sont reconstruites à partir des contrastes d'une image en pondération T1. Cette dernière est acquise à une plus haute résolution que l'image de diffusion et constitue un référentiel anatomique. Par conséquent, non seulement la segmentation résultante est plus précise, mais ces

2.2. SURFACE & TRACTOGRAPHIE (SET)

surfaces sont aussi représentées par un maillage qui n'est pas restreint à la discrétisation de l'image contrairement aux masques standards (binaires ou probabilistes). La figure 2.1 illustre justement cette différence dans une vue transversale pour un gyrus donné.

2.2.2 Mesures corticales

Deux des outils de reconstruction, *FreeSurfer* [Dale et al., 1999] et *CIVET* [Kim et al., 2005], sont également capables d'estimer plusieurs informations corticales, notamment l'épaisseur, l'aire ou le volume. L'avantage des surfaces est qu'il devient alors facile d'intégrer ces informations afin de mieux répartir les « *streamlines* ». Par la suite, ces mesures corticales peuvent être ajoutées dans la pondération et l'analyse de la structure cérébrale.

2.2.3 Flot géométrique

Illustré dans la figure 2.1, le « *surface flow* » est une modélisation géométrique de la structure de la matière blanche près du cortex. Ce flot mathématique, découlant d'un flot de courbure moyenne, permet de projeter les trajectoires de la matière blanche superficielle (dans un gyrus) au cortex [St-Onge, 2016].

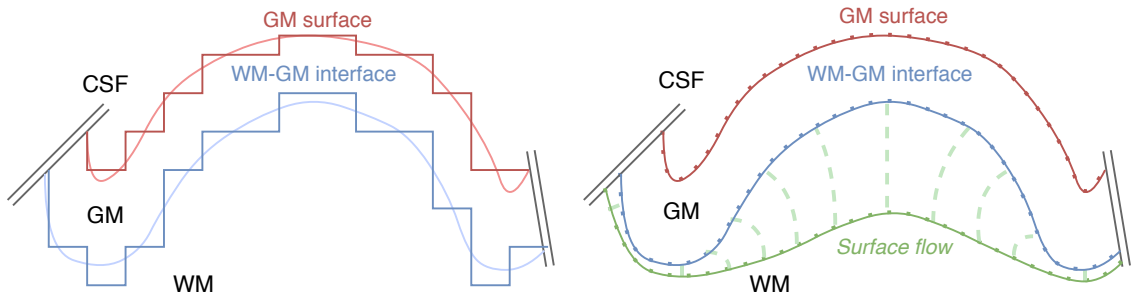


Figure 2.1 – Discretisation voxelique (gauche) et par maillage (droite) de surfaces corticales. Le « *surface flow* » est une modélisation géométrique visant à mieux reconstruire la trajectoire des fibres près du cortex.

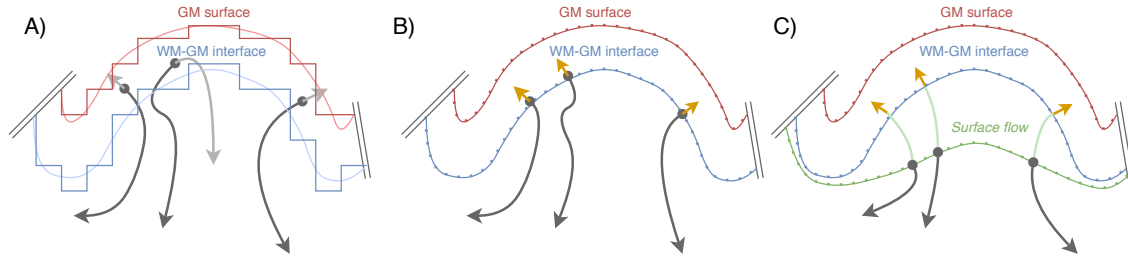


Figure 2.2 – Différentes méthodes d’initialisation à partir : A) d’un masque voxelique de la GM, B) d’un maillage de l’interface WM-GM et C) du « *surface flow* ».

2.2.4 Initialisation et terminaison

Comme présenté dans la figure 2.2, il est possible d’initialiser la tractographie à partir d’une surface (B) ou d’un flot géométrique (C). L’avantage de ces deux stratégies est que l’orientation opposée à la normale de la surface permet de diriger la « *streamline* » dans la direction de la matière blanche, ce qui n’est pas possible avec un masque voxelique, qui doit initialiser de chaque côté (voir figure 2.2-A). En plus de cette direction, le « *surface flow* » donne une trajectoire initiale qui pourrait être intégrée avec des méthodes d’ordre supérieur (extrapolation) afin de mieux prédire les prochaines orientations.

Initialisation adaptative Le maillage géométrique étant une surface dont le domaine est continu (une variété 2D dans un espace 3D), il est par conséquent facile d’utiliser des cartes corticales pour répartir les points initiaux. Illusté dans la figure 2.3, cette répartition initiale peut être adaptée à partir de connaissances ou d’a priori anatomiques de la distribution des axones dans la matière grise (épaisseur, aire locale, volume locale). Cette fonction de distribution peut également être adaptée localement pour chaque région corticale basée sur des analyses histologiques, par exemple les mesures de répartition pour chacune des aires de Brodmann [Brodmann, 1909]. En outre, l’initialisation étant faite à partir du maillage (*FreeSurfer*, *CIVET*), les informations corticales (épaisseur, aire, courbure, etc.), ou toutes autres mesures projetées sur le cortex (IRMf, EEG, MEG) peuvent alors être exploitées pour guider la tractographie. Par conséquent, cela permettrait de considérer le volume local ou l’activité corticale dans la distribution des positions de départ.

2.2. SURFACE & TRACTOGRAPHIE (SET)

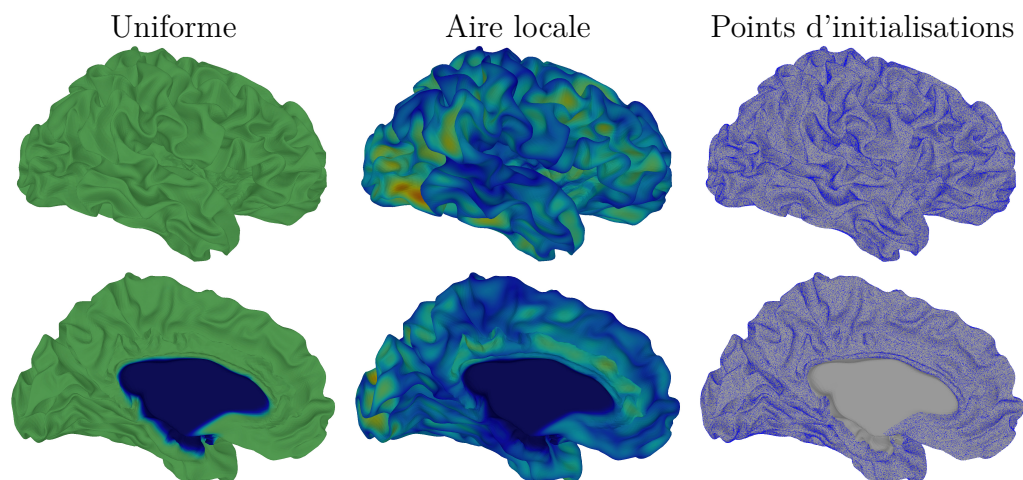


Figure 2.3 – Cartes de répartitions et points d’initialisations (« *seeds* »), distribués de façon uniforme sur la surface du cortex, avec et sans normalisation de l’aire locale.

Initialisation dynamique La distribution des points initiaux peut ensuite être adaptée de façon dynamique afin d’obtenir une reconstruction plus uniforme. En effet, cette carte d’initialisation adaptative peut être modifiée de façon itérative, après un certain nombre de chemins reconstruits (voir figure 2.4). L’inconvénient de la tractographie locale est qu’il n’est pas possible de choisir le point terminal d’une « *streamline* », par contre, il est possible de choisir son point initial dépendamment des « *streamlines* » déjà obtenues. Cette initialisation dynamique est donc une façon simple et efficace de s’assurer d’une plus grande couverture du cortex. Avec une heuristique plus avancée, il est également possible d’améliorer la distribution de ces points extrémaux, réduisant ainsi le « *gyral bias* ». Même si le signal de diffusion est symétrique et que, de ce fait, l’ordre des points d’une ligne polygonale peut être inversé, la tractographie reste sensible aux conditions initiales. C’est pourquoi lorsque le « *gyral bias* » est trop important, il est possible que l’approche dynamique entraîne une distribution des points initiaux principalement dans les sulci et, par conséquent, les points finaux se retrouvent systématiquement dans les gyri. Bien que cette approche entraîne une couverture plus complète du cortex, en contre-partie, elle aurait un effet considérable sur les trajectoires à travers l’IRMd. Dans cet ordre d’idées, il est donc crucial de bien évaluer les avantages et les inconvénients de cet initialisation adaptatif à l’aide d’une base de données du type « *test-retest* ».

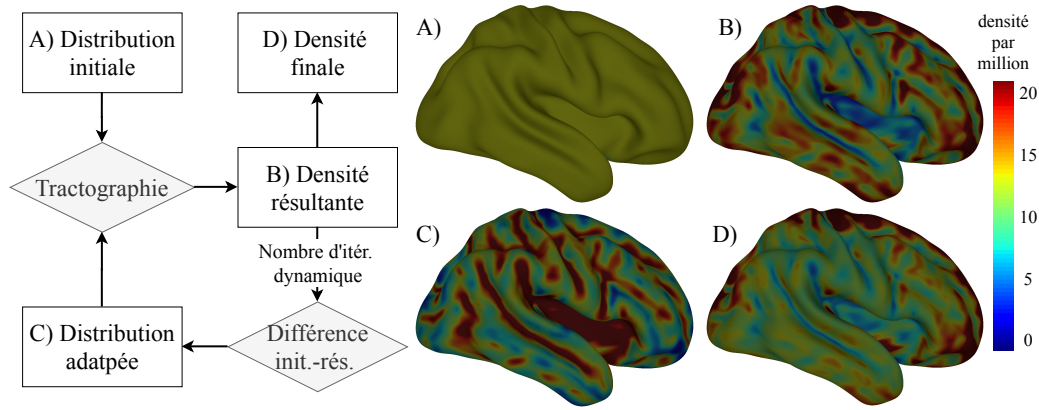


Figure 2.4 – Algorithme d’initialisation dynamique avec une illustration de la distribution : A) des points initiaux, B) des points terminaux, C) d’une adaptation des points initiaux et D) points terminaux résultant après l’adaptation.

Initialisation des régions sous-corticales Ces deux initialisations décrites précédemment peuvent être généralisées à d’autres surfaces représentant des régions d’intérêt (ROI). Généralement obtenu à partir d’un atlas voxelique, les noyaux gris ou autres ROI peuvent être facilement transformés en maillage avec un algorithme de *Marching Cube* [Lorensen et Cline, 1987]. Il suffit ensuite de donner une carte de matière blanche afin d’initialiser les « *streamlines* » dans une région valide (voir figure 2.5). Cette approche est similaire à une initialisation dans la matière blanche (« *WM/FA seeding* »), cependant, l’approche proposée initialise directement à l’interface de la région d’intérêt et non pas à l’intérieur de celle-ci.

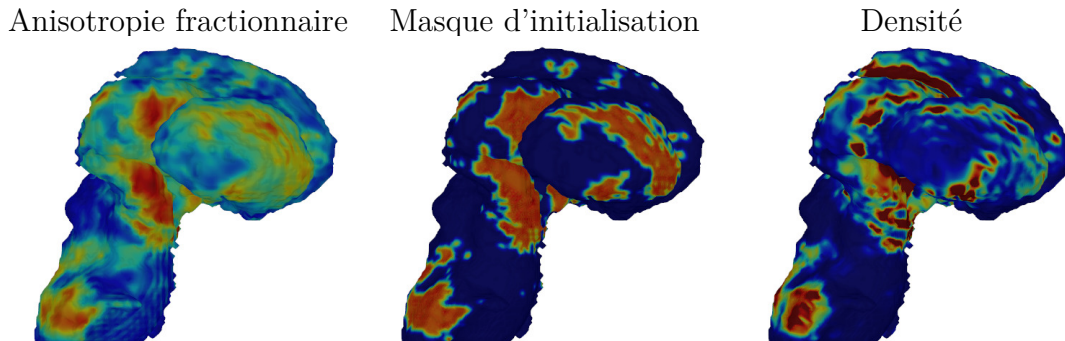


Figure 2.5 – Initialisation de régions sous-corticales à partir de la FA ou d’un masque de WM et densité des « *streamlines* » terminant le long de ces régions.

2.2. SURFACE & TRACTOGRAPHIE (SET)

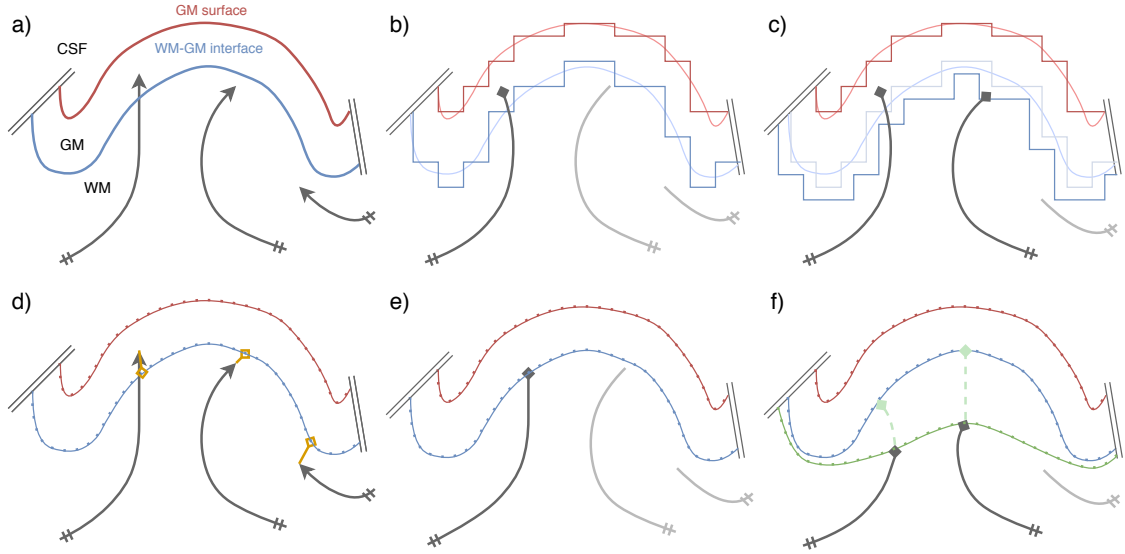


Figure 2.6 – Différentes méthodes de terminaison dans la GM pour des « *streamline* » données en a) : b) un masque voxelique, c) un masque dilaté, d) une projection au vertex le plus près, e) une intersection avec le maillage de l'interface WM-GM ou f) avec le « *surface flow* ». Les points terminaux valides sont dénotés par un losange.

Terminaison Lors de la reconstruction par tractographie, ces surfaces peuvent être utilisées pour terminer les « *streamlines* » lorsque celles-ci entrent en collision avec l'interface WM-GM (figure 2.6). Ces points d'intersection fournissent l'emplacement terminal précis sur le cortex pour chacune des « *streamlines* » terminant sur le cortex. Puisque ces trajectoires atteignent la matière grise seulement si elles traversent l'interface WM-GM, les « *streamlines* » qui n'ont pas d'intersection sont tout simplement éliminées.

2.2.5 Points extrémaux

L'analyse des points extrémaux des trajectoires permet non seulement de connaître l'interconnexion des régions, mais également de quantifier la distribution de ces points sur le cortex. Cette approche est souvent utilisée pour vérifier les biais des points extrémaux (« *endpoints biases* ») de la tractographie : la couverture de la matière grise (« *coverage bias* »), le nombre de points terminant dans un gyrus versus un sulcus (« *gyral bias* ») et la variance entre les différentes régions corticales.

2.2.6 Connectomique

L'intégration de surface n'est pas seulement bénéfique à la tractographie, elle permet également de projeter les résultats le long du cortex. Les surfaces corticales sont également utilisées pour diverses mesures de la matière grise, particulièrement des cartes anatomiques de différentes régions de la matière grise (atlas). *FreeSurfer* et *CIVET* procurent une parcellisation sur le maillage, pour laquelle chaque vertex est associé à une région corticale [Destrieux et al., 2010; Klein et Tourville, 2012]. Cette connectivité structurelle est illustrée à la figure 2.7.

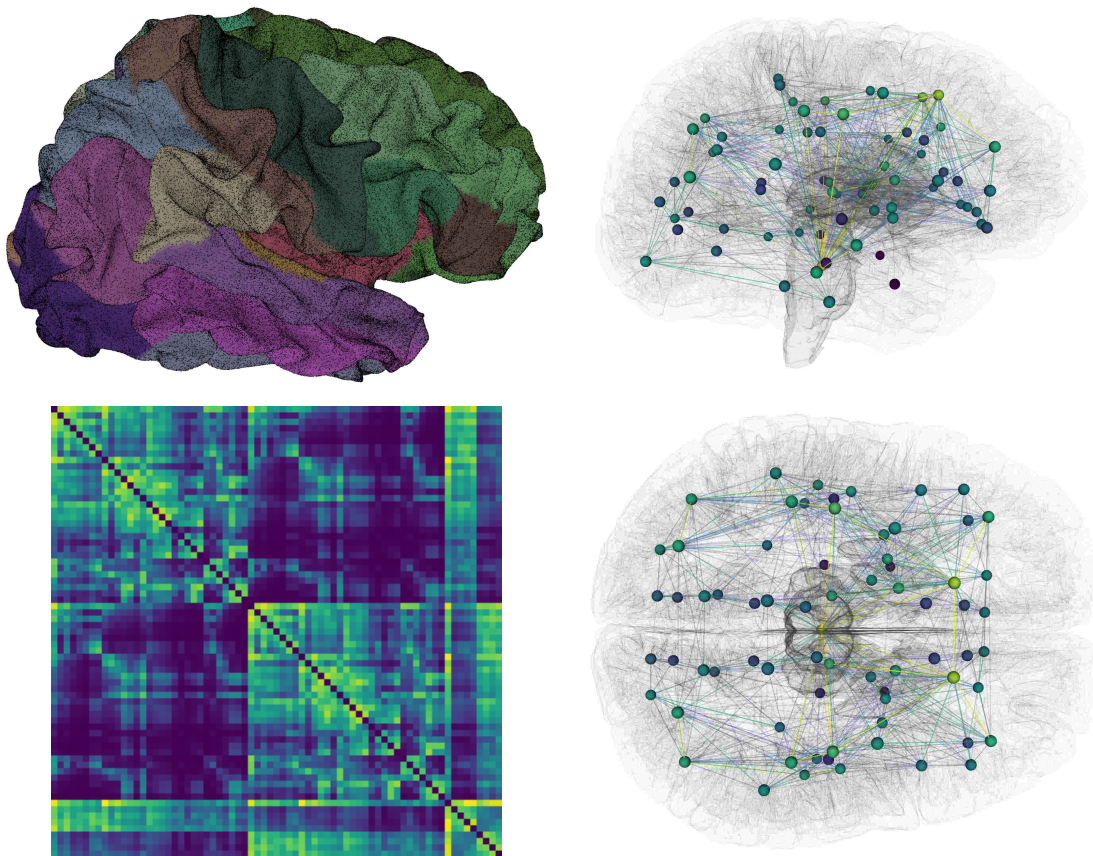


Figure 2.7 – Connectivité structurelle à partir d'un atlas cortical et de SET. Visualisation des points extrémaux d'un tractogramme finissant sur l'atlas surfacique et de la connectivité structurelle.

2.2. SURFACE & TRACTOGRAPHIE (SET)

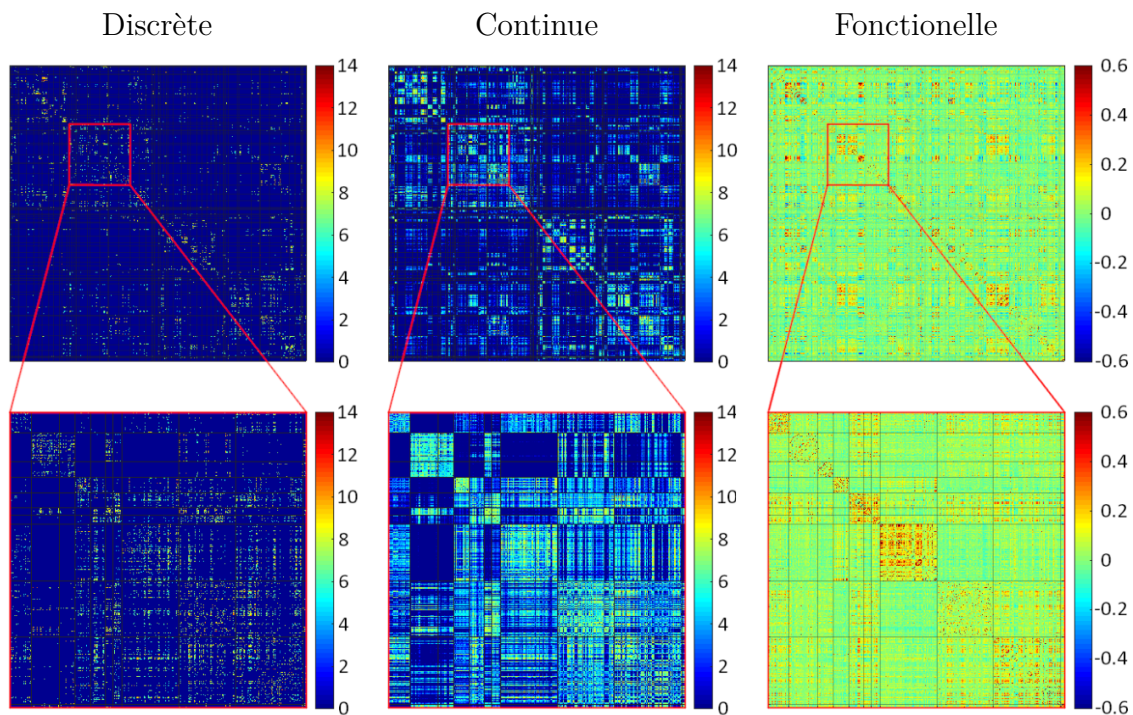


Figure 2.8 – Illustration de [Cole et al. \[2020\]](#) sur la connectivité discrète et continue estimée avec l'aide d'une approche surfacique et de SET.

En général, le cortex est également le domaine utilisé pour l'analyse de la connectivité fonctionnelle (IRMf, EEG, MEG) [[Hagmann et al., 2008](#)]. Le fait d'avoir la connectivité structurelle et fonctionnelle sur un même domaine facilite grandement l'analyse jointe du connectome directement sur le maillage cortical. C'est là un avantage de SET qui par une initialisation et une terminaison le long d'un maillage permet d'effectuer ce type d'analyse d'une façon continue sur le cortex (figure 2.8), s'affranchissant d'un regroupement ou d'une parcellisation [[Cole et al., 2020](#)].

2.2.7 Implémentation et application

Les fonctions mathématiques ainsi que le flot géométrique (« *surface flow* ») ont été implémentés dans la librairie *TriMeshPy*. L'intégration des surfaces corticales fut ajoutée aux outils du laboratoire (*Scilpy*) afin d'initialiser la tractographie à partir

CHAPITRE 2. INTÉGRATION DES SURFACES CORTICALES

d'un maillage cortical ou d'un flot géométrique. L'ensemble du procédé de traitement pour le *Surface-Enhanced Tractography* (SET) a été automatisé avec *Nextflow*, incorporant le traitement d'IRMd effectué par le *Tractoflow* [Theaud et al., 2020]. Cette chaîne de traitement est adaptée aux surfaces et cartes corticales générées par *FreeSurfer* et *CIVET*. Le procédé résultant, l'intégration des surfaces à la tractographie, est accessible à l'ensemble de la communauté scientifique.

Cette implémentation fut employée pour le traitement des données de diffusion de la base de données Pediatric Imaging Neurocognition and Genetics (PING). Le diagramme du traitement de ces données est présenté à la figure 2.9. Celui-ci explique en détail les différentes étapes de la reconstruction de la matière blanche avec une méthode *état de l'art* ainsi qu'avec l'approche proposée, le *Surface-Enhanced Tractography*. Ce traitement est similaire à celui proposé par le « *Human Connectome Project* » (HCP) tout en étant adapté pour cette base de données. Cette harmonisation des données de diffusion a pour but de faciliter et d'augmenter l'accessibilité aux données et l'analyse de la connectivité de données pédiatriques [Al-Sharif et al., 2020].

Pour résumer, l'objectif de ces méthodes présentées est d'augmenter la fiabilité des analyses sur l'architecture cérébrale. Les analyses concernant l'intégration des surfaces sont détaillées dans les prochains chapitres (articles) pour s'assurer que ces ajouts soient bénéfiques pour la connectomique. Cette validation est faite en mesurant : le pourcentage de couverture corticale des points terminaux, le ratio de terminaison gyrus/sulcus et la reproductibilité des interconnexions. Cette reproductibilité sera calculée et validée avec des données « *test-retest* », de la même manière que pour le *Surface-Enhanced Tractography* [St-Onge et al., 2018].

2.2. SURFACE & TRACTOGRAPHIE (SET)

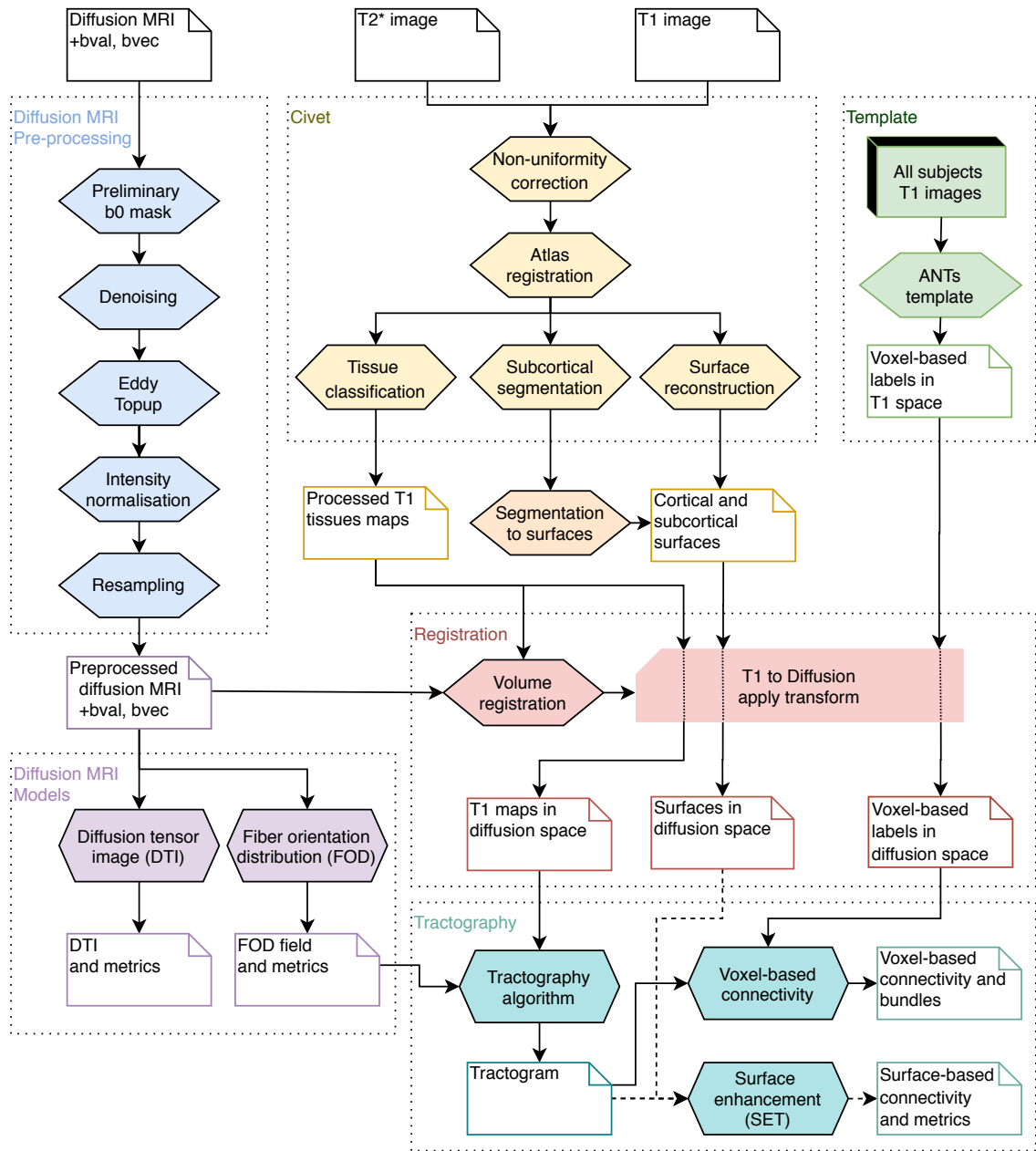


Figure 2.9 – Architecture du traitement pour la base de donnée PING. La surface corticale, les noyaux gris sous-corticaux et le tronc cérébral généré avec CIVET ont été ajoutés pour analyser la connectivité structurelle avec SET [Al-Sharif et al., 2020].

CHAPITRE 2. INTÉGRATION DES SURFACES CORTICALES

L'UNIQUE NOMBRE QUI NE PEUT PAS

ÊTRE UN AUTRE

CE SERAIT

LE HASARD

STÉPHANE MALLARMÉ

Chapter 3

Tractographie & surfaces corticales

Résumé

Cet article présente une nouvelle méthode, le *Surface-Enhanced Tractography* (SET), qui intègre les surfaces corticales et un flot géométrique afin d'améliorer l'algorithme de tractographie près du cortex. Nous avons vu précédemment que l'effet de volume partiel, la basse résolution et le faible SNR de l'IRMd réduisent la précision de la tractographie près des gyri. Ces limitations causent plusieurs biais de connexion: un biais de longueur (« *length bias* ») et un biais de répartition des extrémités (« *gyral bias* ») des fibres reconstruites. Dans cet article, il est proposé d'utiliser l'interface WM-GM sous forme de maillage plutôt qu'un masque voxelique afin d'obtenir une distribution plus uniforme des points finaux. D'une part, définir l'interface avec un maillage permet d'être plus précis que d'utiliser une discrétisation par voxel. D'autre part, initialiser les faisceaux de la tractographie par un flot géométrique, le « *mass-stiffness flow* », permet de mieux modéliser la structure courbée (« *fanning* ») des fibres dans les gyri. De plus, plusieurs algorithmes de tractographie basés sur la reconstruction locale des fODF de l'IRMd (déterministe, probabiliste et PFT) sont comparés avec ou sans ce flot. L'intégration de ce flot géométrique entraîne une réduction du nombre de connexions *invalides*, le un biais de longueur et de répartition. Enfin, le flot géométrique résultant (« *surface flow* »), avec l'utilisation de surfaces corticales, améliore la reproductibilité des matrices de connectivité.

Contributions de la publication

Les contributions principales de cet article sont :

- Le « *surface masking and seeding* », une méthode d’initialisation et de masquage plus précise qui intègre différents aprioris corticaux.
- Le « *surface flow* », une modélisation géométrique et continue des fibres de la matière blanche superficielle. À proximité du cortex, cette méthode est plus précise que l’IRMd combinée à la tractographie.
- Une comparaison quantitative et qualitative confirmant le « *length bias* » ainsi que le « *gyral bias* » de plusieurs algorithmes de tractographie basés sur le signal de diffusion.
- Les analyses et résultats confirment également le gain de performance du *Particle Filtering Tractography* (PFT) comparé à l’algorithme de tractographie standard.

Contributions des auteurs

- Conception de la méthode et écriture du manuscrit (Etienne St-Onge).
- Supervision du projet et révision de l’article (Maxime Descoteaux).
- Correction et relecture du manuscrit (tous les auteurs).
- Adaptation de l’algorithme de tractographie pour l’initialiser à une position et direction donnée (Gabriel Girard).
- Calcul de la direction moyenne et de la fraction du volume (Alessandro Daducci).

Commentaire

Cet article a été accepté au journal NeuroImage de Elsevier en décembre 2017, a reçu le prix de publication du Centre d’excellence en neurosciences de l’Université de Sherbrooke. L’idée initiale de cette méthode a été soumise et acceptée à la conférence *International Society for Magnetic Resonance in Medicine 2015* (ISMRM’15).

Surface-Enhanced Tractography

Etienne St-Onge^a, Alessandro Daducci^{bc}, Gabriel Girard^{ac}, Maxime Descoteaux^a

^aComputer Science Department, Université de Sherbrooke, Canada

^bComputer Science Department, University of Verona, Italy

^cSignal Processing Laboratory (LTS5), École Polytechnique Fédérale de Lausanne,
& Lausanne University Hospital (CHUV), Switzerland

Abstract

In this work, we exploit the T1 weighted image in conjunction with cortical surface boundary to improve the precision of tractography under the cortex. We show that utilizing the cortical interface and a *surface flow*, to model the superficial white matter streamlines, enhance and improve tractography trajectory near the cortex. Our novel *surface-enhanced tractography* reduces the gyral bias, the length bias and the amount of false positive streamlines produced by tractography. This method improves the reproducibility and the cortical surface coverage of tractograms which are crucial for connectomics studies. The usage of cortical surfaces, extracted from the standardly acquired 1mm isotropic T1, is a straightforward and effective way to improve existing tractography processing pipelines and structural connectivity studies.

Highlights

1. Novel differential geometry modeling of the white matter fibers under the cortex.
2. Novel surface seeding and stopping strategies using the high-resolution T1 image.
3. *Surface-enhanced tractography (SET)* algorithm that reduces the gyral and length bias.
4. SET improves the reproducibility of tractograms and connectivity matrices.

Keywords

Diffusion MRI, Discrete Differential Geometry, White Matter, Connectome, Gyri-fication, Tractography, Gyral Bias

3.1 Introduction

Diffusion MRI (dMRI) is a non-invasive technique that allows the reconstruction of the white matter (WM) structure. Axonal pathways can be reconstructed in-vivo by following the local orientation of the water diffusion with a process called tractography. This in-vivo reconstruction of the white matter can be used for structural connectivity studies [Fornito et al., 2013; Hagmann et al., 2007; Wakana et al., 2007]. Structural connectivity mapping (connectomics) can be estimated through streamline endpoints produced by tractography [Jbabdi et al., 2015; Yo et al., 2009].

However, limitations in dMRI and tractography can lead to biased measurements and conclusions [Descoteaux et al., 2009; Jbabdi et al., 2011; Jones, 2008; Jones et al., 2010; Jones et al., 2013; Tournier et al., 2011; Yo et al., 2009]. Compared to standard anatomical MRI image, dMRI has an intrinsically low signal-to-noise ratio and low spatial resolution [Tournier et al., 2011]. Partial volume effect (PVE), caused by the poor spatial resolution (typically 2mm isotropic), and angular discretization reduces the precision of streamlines tractography. Another problem is that most streamlines stop in the middle of the white matter without reaching the gray matter (GM) regions (seeding and masking problems) [Girard et al., 2014; Jbabdi et al., 2011; Smith et al., 2012b]. Moreover, the low resolution of dMRI can also lead to the gyral bias of tractography [Reveley et al., 2015; Van Essen et al., 2013a], as shown in Figure 3.1, where current iterative tractography algorithms are unable to capture the fanning structure in the gyral blade.

The goal of this work is to confront dMRI limitations in the superficial WM and improve tractography methods to overcome the poor resolution, the partial volume effect and the gyral bias. We therefore propose a *surface-enhanced tractography* technique, a surface-based differential geometry approach, to model the main orientation of the WM structure under the cortex, without the need of any diffusion information. We also present a surface seeding and stopping strategy, utilizing the cortex normal and curvature to improve and enhance current tractography algorithms. Together, these methods lead to more reproducible and less variable tractograms and connectivity matrices.

3.2. BACKGROUND

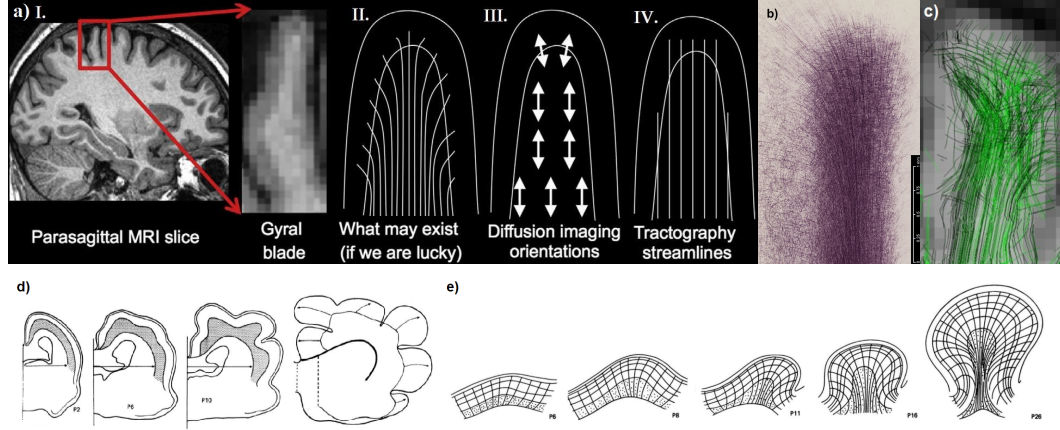


Figure 3.1 – a.I-II) Superficial white matter fibers projection inside a gyrus. a.III-IV) Fibers fanning structure from dMRI tractography. b) Post-mortem staining. (image #16.8 and #16.12 from [Van Essen et al. \[2013a\]](#)). c) Shows a standard tractography result, figure from [St-Onge et al. \[2015\]](#). The second row shows the development of a ferret brain: d) the cortical expansion and gyrification and e) the evolution of radial lines during gyrification (images from [Smart et McSherry \[1986a,b\]](#)). Our propose *surface flow* is unfolding the cortex, essentially inverting this illustration.

3.2 Background

We now present some of the existing literature on cortical folding models along with the underlying axonal structure. The proposed *surface-enhanced* method is derived from these gyrification and fiber models.

Cortex Model Recent cortical folding models from [Bayly et al. \[2014\]](#); [Tallinen et al. \[2016\]](#); [Xu et al. \[2010\]](#) and *paper ball* from [Mota et Herculano-Houzel \[2015\]](#); [Striedter et Srinivasan \[2015\]](#) give geometrical insights about the underlying WM architecture derived from the cortex surface area, thickness and curvature. Geometrical and curvature information from cortical surfaces were also used by [Tallinen et al. \[2016\]](#); [Waehnert et al. \[2014\]](#) to accurately model the organization of the GM layers. According to the recent *Nature Physics* publications from [Tallinen et al. \[2016\]](#): « *At present, the most likely hypothesis is also the simplest one: tangential expansion of the cortical layer relative to sublayers generates compressive stress, leading to the mechanical folding of the cortex* ».

White Matter Structure Under the Cortex Caused by the cortex folding and tangential expansion, axons near the GM tend to be orthogonal to the surface and bend along the gyri wall, illustrated in Figure 3.1. This is supported by high-resolution (HR) acquisitions from recent 7T MRI and 3T MRI with the Connectome gradients [McNab et al., 2013; Sotiropoulos et al., 2013], post-mortem HR acquisition [Klein-nijenhuis et al., 2013; Leuze et al., 2014] and histology [Budde et Annese, 2013; Van Essen et al., 2013a].

Consequently, the cortex underlying structure, the superficial white matter, could be modeled based on the tangential growth repercussion [Bayly et al., 2014; Tallinen et al., 2016; Xu et al., 2010]. Based on previous quantification of fiber orientation [Budde et Annese, 2013; Van Essen et al., 2013a] the proposed model take into account the following properties: 1) fibers travel parallel to the walls of the gyrus, 2) they end orthogonal (radial) to the WM-GM interface, 3) they terminate across the whole interface without holes and 4) fiber trajectories should be smooth. Inspired from Waehnert et al. [2014], a curvature based geometrical flow from cortical surfaces is employed to reconstruct fiber pathways. Hence, as presented in the next section, it seems natural to propose a *surface-enhanced* method to capture these four properties and aim at improving tractography.

3.3 Methods

In this work, we propose to apply a geometric flow to the WM-GM boundary surface to model the predominant fiber pathway and improve the tractography near the cortex. As specified in the next section, each point of the mesh will flow inwardly, orthogonal to the cortical surface, creating a less convoluted surface. Consequently, this *surface flow* will be used to initialize and terminate a traditional streamlines tractography algorithm using the dMRI information from the fiber orientation distribution function (fODF) [Descoteaux et al., 2009; Tournier et al., 2007].

3.3. METHODS

Surface Flow

Surface flow is a novel approach to model the superficial white matter structure, i.e. streamlines under the cortex. This model is based on the cortical surface geometry (vertices, normals, areas and curvatures) extracted from the T1 to increase the resolution and precision of dMRI tractography under the cortex. A modified mean-curvature flow method, based on the orthogonality and surface maximization priors from McNab et al. [2013]; Waehnert et al. [2014] is used to reconstruct the fanning structure of the superficial white matter streamlines [Budde et Annese, 2013; Van Essen et al., 2013a]. Similar methods are used to estimate GM layers position and thickness, but they do not provide WM fibers structure and orientation information [Jones et al., 2000].

Mean-Curvature Flow The mean-curvature and mean-curvature flow are standard in differential geometry [Deckelnick et al., 2005; Lu et al., 2002]. For a 2D manifold (\mathcal{S}), the mean-curvature ($\kappa_H = \frac{1}{2}(\kappa_1 + \kappa_2)$) is the local variation of the surface unit length normal (\mathbf{n}), where the orthogonal basis curvatures are κ_1 and κ_2 . The depth of the flow depends on two parameters: diffusivity weight (λ) and diffusion time (t). Intuitively, the flow is unfolding the cortex, essentially inverting the process shown in Figure 3.1-d,e. The mean-curvature flow moves normally to the surface, along the radius of its curvature: $\frac{\partial}{\partial t}\mathcal{S} = -\lambda \cdot \kappa_H \cdot \mathbf{n}$. Consequently, the *Cotan operator*, linked to the Laplacian ($\mathcal{L} = \kappa_H \cdot \mathbf{n}$), from Desbrun et al. [1999]; Pinkall et Polthier [1993] is the most accurate discrete Laplace operator [Meyer et al., 2003; Wardetzky et al., 2007].

The discrete Laplacian over a vertex (v_i) can be measured as a weighted (W_{ij}) neighborhood ($j \in \mathcal{N}_i$) difference:

$$(\mathcal{L}v)_i = \sum_{j \in \mathcal{N}_i} W_{ij}(v_i - v_j) ,$$

where the *Cotan operator* is a matrix (\mathcal{L}) weighted with the two opposing triangles angles (α_{ij} and α_{ji}) of the edge connecting (v_i and v_j).

$$W = \begin{cases} \frac{1}{2}(\cot(\alpha_{ij}) + \cot(\alpha_{ji})) & \text{if } j \in \mathcal{N}_i \\ 0 & \text{otherwise} \end{cases}$$

$$\mathcal{L} = \begin{cases} W_{ij} & \text{if } i \neq j \\ -\sum_k W_{ik} & \text{if } i = j. \end{cases}$$

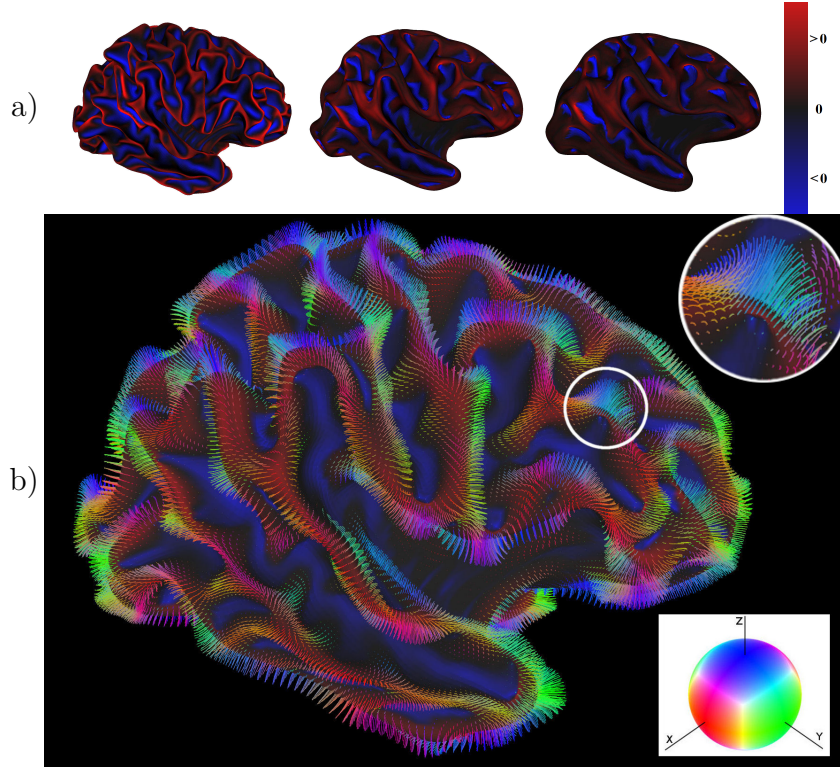


Figure 3.2 – a) Evolution of the WM-GM interface with the positive constrained mass-stiffness flow at time $t = 0, 50, 100$ with step size $\lambda\partial t = 0.1$). The surface is colored by mean-curvature sign, from negative in blue (fundus of sulci), zero in black, to positive in red (crown of gyri), as shown on the colorbar. b) *surface flow* lines of the positive constrained mass-stiffness flow, over the surface $t = 50$. Each streamline represents a vertex displacement in the normal direction over time, from the initial to the final surface. These lines are colored by their orientation (x-red, y-green, z-blue), the same as a directionally-encoded color (DEC) or a colored fractional anisotropy (RGB) map [Calamante et al., 2012; Pajevic et al., 1999].

3.3. METHODS

Mass-Stiffness Flow The mean-curvature flow is known to have singularities because it supposes a surface without thickness or density. The mass-stiffness flow [Kazhdan et al., 2012], constructed with an area mass/density weight, is a modification to the mean-curvature flow to avoid the formation of singularities. This is more suitable to model the predominant structure orientation, knowing that white matter fibers are compressed against one another but they do not merge or collide into zero volume structure. The mass-stiffness flow is formulated with these equations:

$$A = \begin{cases} \frac{1}{12}(|\tau_{ij}| + |\tau_{ji}|) & \text{if } j \in \mathcal{N}_i \\ 0 & \text{otherwise} \end{cases}$$

$$\mathcal{D} = \begin{cases} A_{ij} & \text{if } i \neq j \\ -\sum_k A_{ik} & \text{if } i = j \end{cases}$$

$$(\mathcal{D} - \lambda \mathcal{L})v^+ = \mathcal{D}v ,$$

where the weights $|\tau_{ij}|$ and $|\tau_{ji}|$ are the areas of the two opposing triangles of the edge connecting the vertices v_i and v_j , λ is a diagonal matrix representing the displacement weight of each vertex.

Because the flow is employed to model the orientation of the superficial white matter structure and not to model the development of the brain surface, the flow is constrained to move only inwardly. The local displacement weight is set to zero when the mean-curvature is negative (if $\kappa_H(v_i) < 0 \implies \lambda_{ii} := 0$). This positive mass-stiffness flow is a complete continuous mapping from the initial surface toward a smaller and smoother version of it, as illustrated in Figure 3.2.

For the proposed method, the inner (less-convoluted) surface generated from the positive mass-stiffness flow serves as initial seeds position and direction for tractography. This surface is also used to restrain the tracking algorithm; when a streamline intersects with it, the flow is used to back-project it to the outer surface (the WM-GM interface). The *surface flow* trajectory is inherently orthogonal to the initial surface and subsequently tends towards the medial axis, along the mean-curvature skeleton, which is parallel to the nearest mesh boundary [Kazhdan et al., 2012; Tagliasacchi et al., 2012].

Seeding and Stopping Criterion

The surface of the WM-GM boundary was used to initiate the positive mass-stiffness flow. Represented with a mesh, this surface can be obtained from a classic T1 processing pipeline such as *FreeSurfer* [Dale et al., 1999], CIVET [Kim et al., 2005] or BrainVisa [Auzias et al., 2013] (see section 3.3 for details). This geometrical representation of a surface is not restricted to the image grid compared to a voxel-based mask and does not have the threshold ambiguity of partial volume fraction (PVF) maps, as shown in Figure 3.3. As illustrated in this Figure, unlike binary masks and PVF maps, surfaces with mesh representation are not restricted to the voxel grid. As such, they are appropriate for the sub-voxel geometry of tractography algorithms. Similar surface seeding methods, from cortical meshes, have been recently proposed by St-Onge et al. [2015]; Teillac et al. [2017]; Yeh et al. [2017].

Region of interest (ROI) surfaces can also be used to intersect streamlines. Gray nuclei or any other ROI can be easily integrated in the mesh-based approach. As a

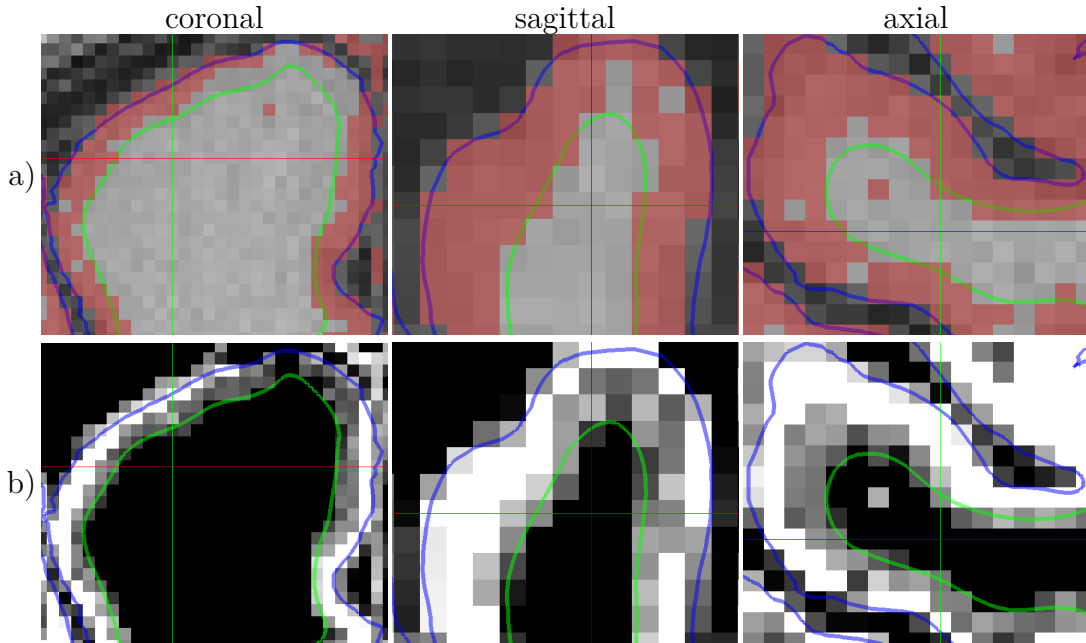


Figure 3.3 – The GM surface (in blue) and WM-GM interface (in green) displayed: a) over the T1 and GM binary mask (in red), b) over a GM PVF map from FSL *fast*.

3.3. METHODS

proof of concept, gray nuclei (thalamus, caudate, putamen, pallidum, hippocampus) and brainstem were integrated into the ROI meshes with a marching cube algorithm [Lorensen et Cline, 1987] extracted from the Destrieux atlas [Destrieux et al., 2009], as shown in Figure 3.4.

Hence, we use a surface seeding and stopping criteria from the *surface flow* output in combination with meshes from the WM-GM boundary, gray nuclei and brainstem. This seeding and stopping strategy imposes anatomical constraints, along the white matter surface, for streamlines to start and stop at the gray nuclei and exiting the brainstem, as defined by the high-resolution T1 weighted image. Any streamline that do not reach theses surfaces, which stop prematurely inside the white matter, is labeled as *invalid*.

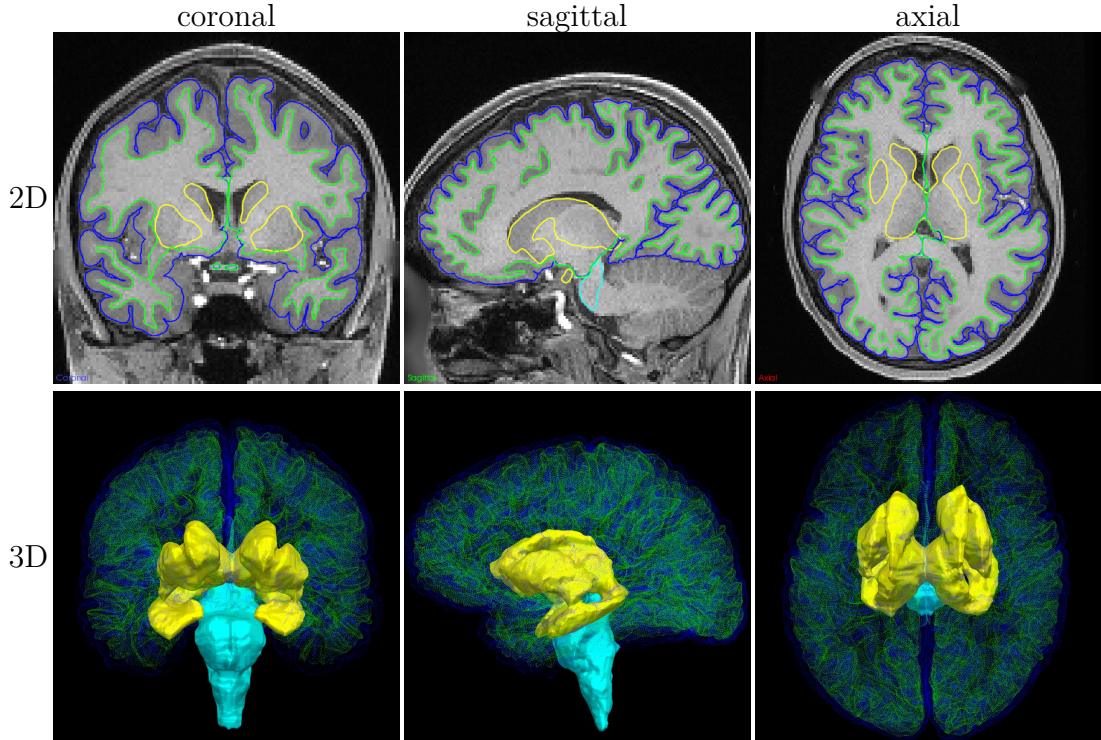


Figure 3.4 – Surfaces and region of interest (ROI): WM (in green), GM (in blue), gray nuclei (in yellow) and the brainstem (in cyan). WM and GM are the same as Figure 3.3, 80% transparent in 3D view.

Surface-Enhanced Tractography

Finally, a *surface-enhanced tractography* (SET) algorithm is obtained by combining the *surface flow* with surface the seeding and masking strategy to any dMRI tractography algorithm. As previously noted, our combined approach uses the positive mass-stiffness flow trajectory as streamlines initialization and termination (back-projection) for the chosen tractography algorithm.

The proposed method is not a new dMRI tractography algorithm *per se*, but can be seen as an enhancement to most tracking algorithm. Hence, we apply and compare our *surface-enhanced tractography* using the state-of-the-art fODF [Tournier et al., 2007], deterministic (det) and probabilistic (prob) algorithms with and without particle filtering tractography (PFT) [Girard et al., 2014]. PFT is a recent method that also uses the WM-GM interface to seed and mask the tractography but the interface is image-based and computed with PVF maps (WM, GM, CSF) from FSL *fast* [Zhang et al., 2001], similar to anatomically-constrained tractography (ACT) from Smith et al. [2012a]. The deterministic and probabilistic local tractography (LT), without particle filtering, are an in-house implementation of the MRtrix fODF-based algorithms [Tournier et al., 2012].

Datasets and Processing

Subject #100307 from the Human Connectome Project (HCP) dataset [Van Essen et al., 2013b] was used for HR dMRI comparison and validation of the *surface flow* and *surface-enhanced tractography*. This dMRI acquisition has 1.25mm isotropic resolution, with 3 b-values and a total of 270 gradient directions and 18 b=0 images [Sotiropoulos et al., 2013]. A down-sampled version (2mm isotropic) was used to simulate standard dMRI resolution (factor ~ 4 coarser spatial resolution). The *surface flow* was computed on the surfaces included in the HCP dataset (WM-GM interface). Verifications were made to ensure there were no imperfection on the mesh (flipped triangle, zero-area triangle or other obvious imperfection). We smoothed the surface with an implicit umbrella operator [Desbrun et al., 1999] (2 iterations with $\lambda \partial t = 5$). We computed the positive mass-stiffness flow, $t = 100$ with $time_step = \lambda \partial t = 0.1$, for a total of 1000 iterations with semi-implicit steps.

3.3. METHODS

A test-retest dataset was used to compare the variability and repeatability of the different tractography methods, using the mean and standard deviation (SD). This reproducibility database is composed of 33 acquisitions, from 11 healthy participants at 3 timepoints, with a maximum of one month interval between each of them. Detailed in Girard et al. [2014] (section 2.5.1. *Healthy Brain Dataset*), test-retest acquisitions come from a 1.5T Siemens Magnetom system, contain 64 directions at $b=1000s/mm^2$ and a single $b=0$ image at 2mm isotropic. An anatomical T1-weighted $1mm^3$ image was also acquired. For every acquisition of the test-retest dataset, the surface meshes and parcellations were generated with *FreeSurfer* [Dale et al., 1999]. The *surface flow* was computed with the same total amount of time ($t = 100$) but with $time_step = \lambda \partial t = 1$. Since T1 extracted meshes and dMRI streamlines are not as precise as those from the HCP dataset, using smaller steps would have no observable benefit while increasing computation time.

For both, the HCP and test-retest datasets, fODF via MRtrix [Tournier et al., 2012] and maps (binary and PVF) via FSL *fast* [Zhang et al., 2001] were generated (Figure 3.3). The brainstem and the gray nuclei surfaces were obtained from *FreeSurfer* subcortical segmentation [Fischl et al., 2002] (Figure 3.4). Four different tractography methods, with deterministic and probabilistic approach, were compared:

1. Surface seeding and masking with local tractography (LT),
2. Surface seeding and masking with particle filtering tractography (PFT),
3. *Surface flow* with surface seeding and masking with LT (SET+LT),
4. *Surface flow* with surface seeding and masking with PFT (SET+PFT).

Based on the result from Girard et al. [2014], the different parameters used for the tractography were $\theta_{max}^{det} = 45^\circ$, $\theta_{max}^{prob} = 20^\circ$, $step_size = 0.2mm$. For the PFT, in addition to the previous parameters, $\theta_{PFT} = 40^\circ$, $nb_particles = 15$, $back_tracking = 2$ and $front_tracking = 1$ were used. Moreover, all generated streamlines were kept, ensuring a fair comparison to the other methods and enforcing one streamline per seed point, without any filtering.

Evaluation and Experiments

The surface seeding, stopping and flow were qualitatively and quantitatively evaluated to examine: i) the impact on superficial white matter streamline reconstruction, ii) the goodness-of-fit of the *surface-enhanced tractography* under the cortex and iii) the overall impact of SET on *invalid* streamlines, reproducibility of tractograms and connectivity matrices. Five different evaluation strategies were employed:

1. *Visual inspection:* **Dipy** (Diffusion Imaging in Python) [Garyfallidis et al., 2014] and **MI-Brain** was used to visualize cortical meshes, *surface flow* and tractography [Rheault et al., 2017a].
2. *Agreement with underlying structure:* To this aim, the angular error of each tractogram was computed inside the superficial WM of the HCP original HR resolution (1.25mm isotropic) versus a down-sampled version at 2mm isotropic (factor ~ 4 coarser). Angular error maps were generated by comparing each streamline orientation to the underlying multiple diffusion directions computed from the fODF of the HR acquisition. At each voxel, we computed the angular error between a list (L) of streamline directions and each fODF peak ($P_j, j \in [1, 2, 3]$):

$$E_j = \frac{1}{|L|} \sum_{\forall i} \arccos \left(\frac{L_i}{\|L_i\|} \cdot \frac{P_j}{\|P_j\|} \right). \quad (3.1)$$

The fanning of streamlines and qualitative consistency aspect were also evaluated with the known brain anatomy (Figure 3.1).

3. *Endpoints coverage and gyral bias:* To estimate potential biases, surface measurements, alongside tractogram endpoints, were employed to compare tractography algorithms. The gyral bias was estimated with the mean-curvature on the WM-GM interface at those endpoints. Surface coverage was measured for both the initial number of triangles adjacent to a seeded vertex and the resulting number of triangles adjacent to a streamline endpoint. Coverage percentage was obtained from the initial/resulting ratio, where triangles are weighted by their respective area.
4. *Length distribution:* Streamline length was computed with the sum of the Euclidean distances of each line segment, including the flow length, if it was used.

3.4. RESULTS

The length of *valid* streamlines, their distribution and percentage of streamlines smaller than 10mm were analyzed.

5. *Invalid streamlines*: In this work, streamlines that does not reach the gray matter or any ROI area (streamlines stopping inside WM or ventricles) were called *invalid*. For each method, a percentage of *invalid* streamlines was reported.
6. *Reproducibility*: Connectivity matrices represent the distribution of streamline endpoints *connecting* cortical regions, labelled with the Destrieux et al. [2009] atlas. The chi-square (χ^2) distance

$$\frac{1}{2} \sum_{ij} \frac{(A_{ij} - B_{ij})^2}{A_{ij} + B_{ij}}, \quad (3.2)$$

[Pele et Werman, 2010; Snedecor et Cochran, 1991], was used to compare connectivity matrices (A , B) distributions [Girard et al., 2015]. The intra-inter subjects ratio is also used to compare the intra-inter relative distance and variability.

3.4 Results

Human Connectome Project (HCP) Data

Surface Flow From Figure 3.2, the *surface flow* evolution and the points moving along the inward normal direction and mean-curvature can be observed. *Surface flow* can be seen as a smoothing weighted by positive curvature (stiffness) and area (mass) (Figure 3.2-a). From each vertex composing the mesh we can reconstruct a line going towards the inside of the gyri, in the surface normal direction, bending with the curvature and area compression (Figure 3.2-b). For SET, the inner surface generated from the positive mass-stiffness flow serves as initial seed for dMRI tractography. Also, when a streamline intersect with this surface, the flow back-projects it to the outer surface (the WM-GM interface). In Figure 3.5-a, the standard dMRI tractography, superimposed on the T1, does not show the fanning structure inside gyri. In Figure 3.5-b, the *surface flow* fanning and curving along the surface’s normal direction is observed. In Figure 3.5-c, the dMRI tractography is initialized and endpoints are back-projected with the *surface flow*. In this Figure (3.5-c), the gyral bias

(Figure 3.1) of tractography algorithms is noticeably reduced by our novel *surface flow* approach. In 3.6, a comparison of the four tractography algorithms can be seen (LT, PFT, SET+LT, SET+PFT). Figure 3.12 present the HCP subject' results and Figure 3.11 present a full brain tractography comparison of the test-retest dataset. Figure 3.6 present a zoomed version of Figure 3.5 over the diffusion directions from the HR dMRI acquisition.

Agreement with Underlying Structure Figure 3.7 and Table 3.1 show angular error (Eq. 3.1) in the superficial WM from the dMRI tractography and *surface flow* reconstructions. This experiment shows that directions generated by the *surface flow* are less precise than PFT with a HR dMRI acquisition (gold standard at 1.25mm), but more precise than typical dMRI tractography (2mm). In Figure 3.6 and 3.7, an increased error near the gyrus wall can be observed. This increase is more noticeable for the *surface flow* when comparing the orientation to the main diffusion direction. This error, reduced when using the nearest peak, could be caused by the dMRI partial volume effect in this highly curved region. We observe, from the nearest peak comparison and error map (Figures 3.6,3.7), that the *surface flow* is considerably aligned with the structure in some regions. On average, the *surface-enhanced tractography*

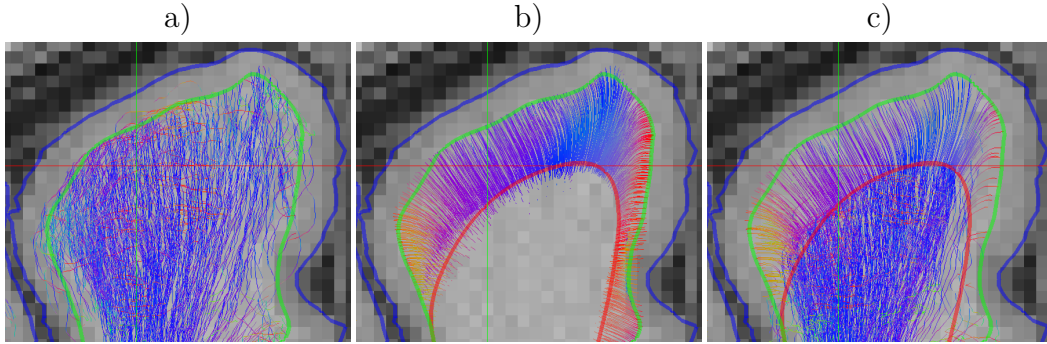


Figure 3.5 – Visualization of the HCP subject tractography, seeded from the same initial vertices colored by their local orientation (left-right - red, anterior-posterior - green, inferior-superior - blue): a) probabilistic LT, b) *surface flow* used as streamline initial and terminal trajectory for c) *surface-enhanced tractography* (SET+LT prob). The red surface in b) and c) indicate the less-convoluted mesh generated from the *surface flow*(Figure 3.2).

3.4. RESULTS

angular error is comparable to an advanced dMRI tractography algorithm at standard resolution (Table 3.1).

In addition, to qualitatively evaluate the fanning, streamlines' dispersion was estimated using the local volume fraction of intra-cellular space (Figure 3.15). In this case, streamlines' density constructed with our proposed method appears smoother and progressively decreasing towards the GM, in agreement with histological analysis (Figure 3.1).

Test-Retest Database

Invalid Streamlines Table 3.2 shows that SET and PFT decreases the number of *invalid* streamlines. The combined probabilistic algorithm (SET+PFT) gives the best results, i.e. the least number of streamlines prematurely stopping in the white matter, before the cortex, subcortical areas and exiting the brainstem.

Length Distribution Figure 3.8 and Table 3.2 present how dMRI tractography generates a very high number of short streamlines when no length constraints are used in the actual tracking algorithm. Even if the probabilistic and PFT algorithms decrease this number of short streamlines, more than half of generated streamlines are smaller than 10mm, the standard minimum threshold for tractography algorithm [Girard et al., 2014; Tournier et al., 2012]. The *surface flow* produces a more uniform length distribution and increase the percentage of small streamlines. Hence,

Peak used	dMRI res.	LT det	LT prob	PFT det	PFT prob	<i>surface flow</i>
main peak	1.25mm	39.57°	38.72°	29.91°	33.18°	37.37°
main peak	2mm	47.29°	43.38°	39.18°	38.83°	37.37°
nearest peak	1.25mm	35.78°	37.54°	28.68°	32.80°	34.58°
nearest peak	2mm	40.60°	41.43°	34.29°	37.26°	34.58°

Table 3.1 – Estimated angular error (Eq. 3.1) averaged in superficial white-matter. Comparison of tractography methods over the HCP acquisition (1.25mm) and down-sampled (2mm) version. The error is computed with the principal diffusion direction (main peak) and minimal error peak (nearest peak) of the reconstructed HR fODF.

surface-enhanced tractography generates streamlines with higher lengths on average, comparable to a recent histology study [Caminiti et al., 2013]. Figure 3.11 shows qualitative view of all the different tractography algorithms with and without surface-enhancement.

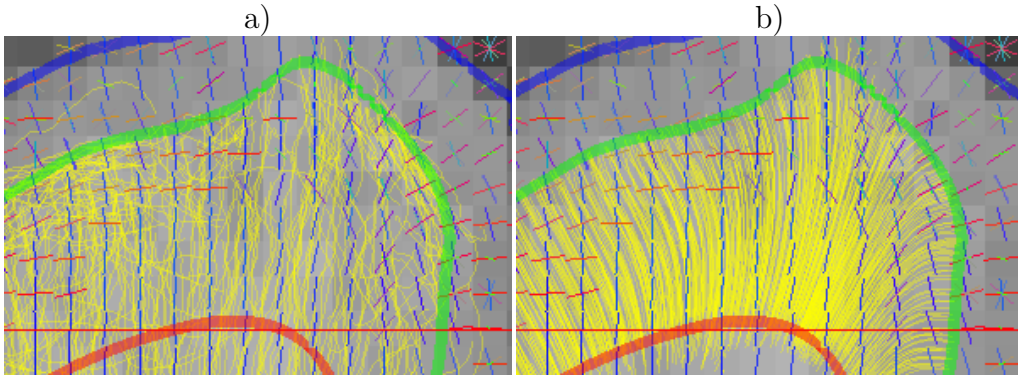


Figure 3.6 – Visualization of the reconstruction (Figure 3.5) over HR fodf peaks: a) standard probabilistic tractography and b) *surface flow*.

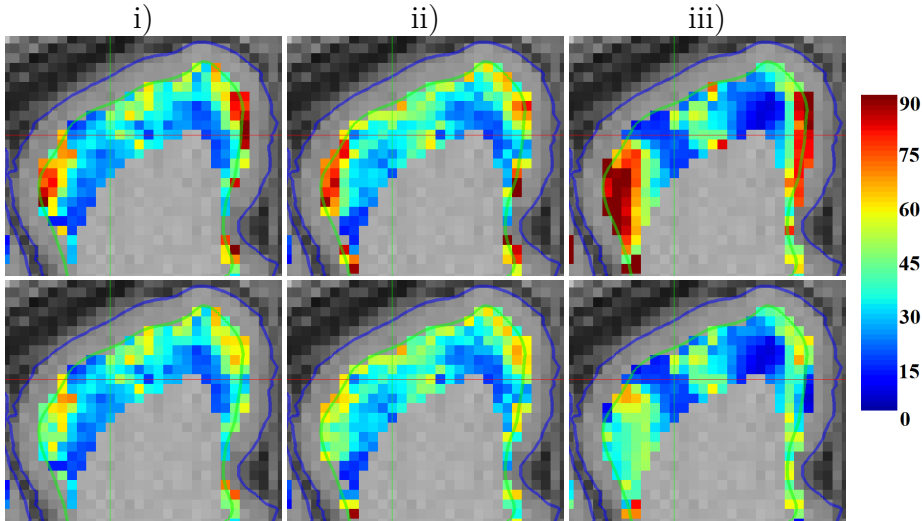


Figure 3.7 – Estimated angular error from the main diffusion orientation (first row) and to the nearest fODF peak (second row), in the superficial white-matter: i) probabilistic local tractography with HR acquisition (gold standard at 1.25mm), ii) with standard resolution (2mm), iii) positive constrained mass-stiffness flow. The color scale is from 0° (in dark blue) to 90° (in dark red).

3.4. RESULTS

Method	Tracking	Avg length	<i>Invalid</i>	<10mm	<i>Valid</i> & $\geq 10\text{mm}$
LT	det	12.60, 1.17	73.45%, 3.06%	73.60%, 2.16%	6.95%, 0.44%
LT	prob	17.55, 1.73	71.64%, 3.19%	63.18%, 3.04%	10.36%, 0.65%
PFT	det	17.47, 1.67	69.85%, 3.19%	64.88%, 2.70%	10.52%, 0.69%
PFT	prob	20.82, 1.96	68.88%, 3.33%	57.65%, 3.20%	13.10%, 0.87%
SET+LT	det	38.63, 4.09	74.31%, 1.82%	11.62%, 7.43%	22.61%, 1.76%
SET+LT	prob	43.03, 3.67	66.29%, 1.55%	8.07%, 6.02%	30.96%, 2.22%
SET+PFT	det	44.49, 3.73	60.65%, 1.85%	7.81%, 5.88%	36.26%, 2.70%
SET+PFT	prob	45.86, 3.30	56.70% , 1.80%	6.42% , 5.07%	40.52% , 2.77%

Table 3.2 – Tractography methods comparison over all the test-retest of 33 acquisitions (mean, SD). Each tractography method has the same color as in Figure 3.8.

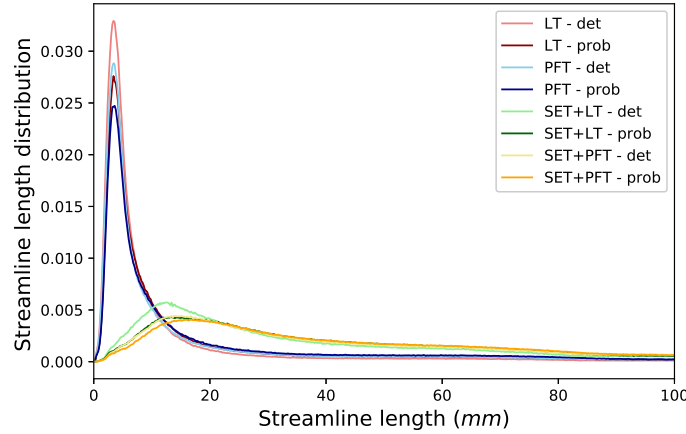


Figure 3.8 – Histogram of streamline length for the different tractography algorithms, over all 33 test-retest acquisitions.

Endpoints Coverage and Gyrus Bias In Table 3.3 and Figure 3.9, the *surface-enhanced tractography* (SET+LT, SET+PFT) increases the overall *valid* streamline endpoints coverage and connectivity compared to standard tractography (LT and PFT). The gyrus bias is estimated by computing the mean-curvature of the surface at the position where the endpoint of the streamline intersects: positive for gyrus crown, near zero for gyrus wall and negative for sulcal fundus. When using SET, a significant reduction in gyrus bias (positive mean-curvature) is observed in Table 3.3 (p-value < 0.001). We also note that there is still room for improvement and that the gyrus bias is not fully resolved.

Method	Tracking	Surface coverage %	Positive curvature %
initial seed		100.00%, 0.00%	50.55%, 0.42%
LT	det	16.90%, 1.05%	68.90%, 1.73%
LT	prob	24.96%, 1.53%	67.51%, 1.75%
PFT	det	22.15%, 1.38%	68.06%, 1.82%
PFT	prob	28.85%, 1.83%	66.86%, 1.80%
SET+LT	det	39.01%, 2.29%	63.28%, 1.05%
SET+LT	prob	53.52%, 2.46%	62.25%, 0.92%
SET+PFT	det	52.44%, 2.76%	63.38%, 0.98%
SET+PFT	prob	61.14% , 2.63%	62.20% , 0.87%

Table 3.3 – Coverage of streamline endpoints along the WM-GM interface and percentage of positive mean-curvature from these endpoints, over all 33 test-retest acquisitions (mean, SD).

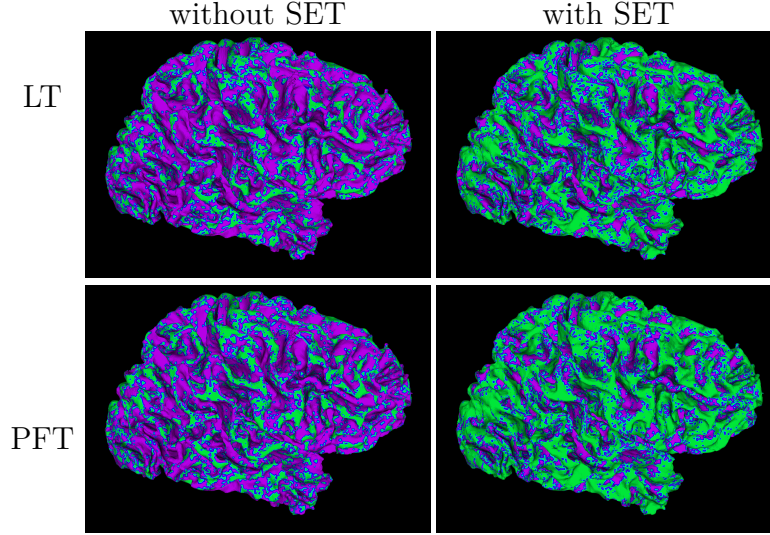


Figure 3.9 – Coverage of streamline endpoints along the WM-GM interface, green if at least one streamline intersects the triangle and purple otherwise. Probabilistic algorithms comparison (test-retest S1A1).

Reproducibility Connectivity matrices chi-square distance of Eq. 3.2 from acquisitions i to j (1 to 33 acquisitions, 11 subjects with 3 time points each creating these 3x3 blocks in the matrices) for each method are displayed in Figure 3.10. As each matrix is symmetric (Figure 3.16), we have placed the det in the lower triangular part of the matrix and the prob in the upper triangular part, for compactness. The origi-

3.4. RESULTS

nal full symmetric matrices are in the appendix Figure 3.16. As we can see from the matrices in Figure 3.10, probabilistic tractography reduces the overall distance, where SET, PFT and the combined method (SET+PFT) reduces the intra-subject distance (the small 3x3 block on the diagonal). The findings of Figure 3.10 were quantitatively confirmed in Table 3.4, where we see the mean intra- and inter-subject distances (and the standard deviation), as well as the intra-inter distance ratio for each method. Both SET and PFT reduces the intra subject distance and increases the inter/intra subject ratio. In conjunction with the probabilistic tracking, the combined method (SET+PFT) has the lowest intra subject distance and highest ratio.

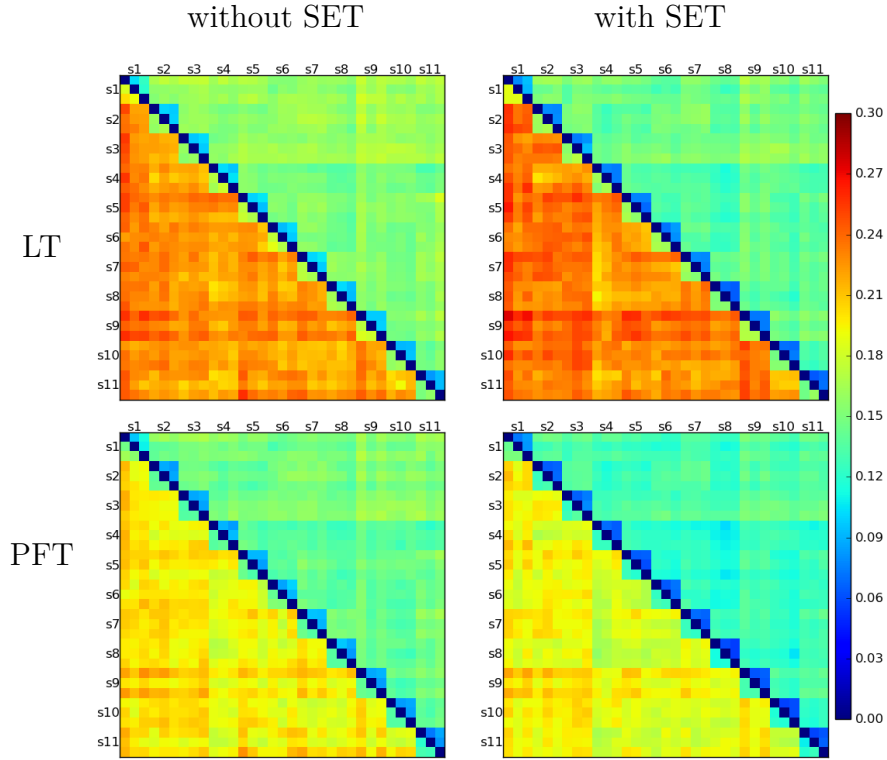


Figure 3.10 – Reproducibility of the four different tractography methods with deterministic (lower triangle) and probabilistic (upper triangle), in subjects s1-11 with 3 acquisitions each. Row 1 show results for LT and row 2 for PFT. Column 1 shows results for standard tracking and column 2 for *surface-enhanced tractography* (SET). Intra-inter chi-square (χ^2) distance over the test-retest dataset.

Method	Tracking	Intra-subject χ^2	Inter-subject χ^2	Ratio (inter/intra)
LT	det	0.169, 0.012	0.226, 0.011	1.33
LT	prob	0.099, 0.007	0.157, 0.009	1.58
PFT	det	0.140, 0.008	0.197, 0.010	1.41
PFT	prob	0.090, 0.008	0.146, 0.009	1.63
SET+LT	det	0.162, 0.011	0.233, 0.013	1.43
SET+LT	prob	0.076, 0.007	0.143, 0.010	1.88
SET+PFT	det	0.126, 0.009	0.190, 0.011	1.51
SET+PFT	prob	0.066 , 0.007	0.129, 0.009	1.95

Table 3.4 – Tractography methods (seed-mask, masking, PFT, SET) connectivity matrix reproducibility with the chi-square (χ^2) histogram distance (mean, SD).

3.5 Discussion

We have proposed a novel *surface-enhanced tractography* strategy to overcome the gyral bias of classical tractography algorithms. We showed that tractography can be improved using a surface flow via the WM-GM surface mesh obtained from a high-resolution T1, seeding from the endpoints of this flow and using the flow to back-project streamlines to the WM-GM, subcortical and brainstem surface meshes. Hence, dMRI tractography is improved by our surface-based approach because:

- it improves the superficial white matter modeling and fanning structure compared to a 2mm isotropic dMRI tracking, the down-sampled HCP data, similar to a standard clinical acquisition,
- it reduces the amount of *invalid* streamlines by 12%,
- it also reduces the number of small streamlines and increases the average length distribution in tractograms,
- it produces a more uniform coverage from streamline endpoints over the cortical surface and reduces the gyral bias by approximately 5%,
- it is more reproducible: it reduces the intra-subject distance by $\sim 20\%$ and increases the inter/intra relative distance from 1.63 to 1.95.

Similar reconstruction quality of superficial white matter streamlines have only been published from HR dMRI acquisitions at $7T$ or at $3T$ with the Connectome gradients of $300mT/m$. In this paper, most results come from clinical $1.5T$ or $3T$

3.5. DISCUSSION

datasets (appendix Figure 3.12-3.11), where improving the dMRI resolution (2mm) near the cortex, with the T1 image resolution (1mm) and surface representation, is crucial to improve tractography and connectomics.

Surface Seeding and Stopping

Surface seeding and stopping (Figures 3.3-3.4) with meshes, utilizing sub-voxel representation, improves the streamline endpoints coverage (Figure 3.9). Seeding and masking from a mesh boundary is less sensitive to PVE, because meshes generated in the high-resolution T1 space are not limited to the dMRI voxel resolution. Also, including geometrical priors, such as initializing streamline orientation in the surface normal direction, has a positive outcome. Analogous surface seeding methods have been recently proposed to improve dMRI anatomically-constrained tractography (ACT) [Yeh et al., 2017] and global tractography [Teillac et al., 2017].

In this paper, we have put a single seed per vertex of the cortex mesh, but other seeding strategies could be investigated in the future using information from local cortical area, volume, thickness, atlas labels, functional information or any other prior. Moreover, if an increased number of streamlines is wanted, it is straightforward to start N random seeds per triangle of the surface mesh. To further improve the surface seeding method, adaptive and localized seeding could be integrated, based on histology study, once tractogram endpoints biases are more precisely estimated [Sotiropoulos et Zalesky, 2017].

Surface Flow

In the literature, dMRI tractography tends to only touch the crown of the gyri and does not recover the fanning structure in it (Figure 3.1) [Reveley et al., 2015; Van Essen et al., 2013a]. With *surface flow* and surface seeding, the fanning reconstruction was improved (Figures 3.5 and 3.15) and the gyral bias was reduced, as seen in Table 3.3 and Figures 3.12-3.11. From Figures 3.7, 3.13, 3.14 and goodness-of-fit analysis (3.15), the fanning streamlines from the *surface flow* are less variable and noisy than the traditional dMRI tractography streamlines. Even if the *surface flow*

is not based on the diffusion MRI signal, it can reduce the angular error underneath the gray matter (Table 3.1).

By using *surface flow* to initialize tractography, the number of *invalid* streamlines is reduced and the overall coverage is improved (Table 3.2). *Surface flow* also reduces the length bias and increases the overall tractography length (Figure 3.8). This increase is not only due to the *surface flow* length, because the distribution would simply be shifted by a scalar. Generating a less convoluted surface helps streamlines to reach the deep white matter, where dMRI is less corrupted by PVE and existing tractography algorithms perform efficiently.

The *surface flow* also reduces the connectivity variability (intra subject χ^2 distance) and improves reproducibility, as seen in Figure 3.10 and Table 3.4. It is worth noting that, for the connectivity analysis, the use of the Euclidean distance or inclusion of small streamlines (<10mm) gave similar results (same trends), i.e. probabilistic PFT and SET are more reproducible, but the relative standard deviation is higher.

Nevertheless, the mass-stiffness flow is limited to reconstruct a trajectory with a single distribution, utilizing the cortex geometry with curvature priors. This weighted mean-curvature flow assumes that fibers start orthogonal (radial) to the WM-GM interface and afterwards curve inwardly along the medial axis, parallel to the nearest boundary (gyri wall). Even though this model is decoupled from the dMRI, combining the generated trajectory and less-convoluted surface to tractography notably improves results.

Furthermore, there are multiple improvements to the *surface flow* that we foresee in the future. With anatomical *a priori* along with measurements from histology, the flow diffusivity (λ) could be adapted for each cortical region, especially in regions where the fanning (in radial direction) is narrow or absent, such as in the cingulate gyrus. To smooth the transition between the *surface flow* and dMRI tractography, a data driven flow time (t), step size ($\lambda\partial$) could be investigated. Implicit surface approaches and more complex geometric flows could be employed to improve the

3.6. CONCLUSION

precision. Other advances to mesh flows could be done with conformal mapping, robust fairing [Crane et al., 2013] and tetrahedral mesh [Meyer et al., 2003].

Tractography

Probabilistic tractography gave better results than deterministic methods. Moreover, the PFT algorithm from Girard et al. [2014] performed better than the local tractography (LT) method. Using SET reduces the number of *invalid* streamlines (Table 3.2) and increases the reproducibility (Table 3.4). Similarly to the SET+PFT combined approach, the *surface flow* initialization and back-projection, could be adapted to work in conjunction with anatomically-constrained tractography (ACT) [Smith et al., 2012a; Yeh et al., 2017] from MRtrix [Tournier et al., 2012]. It is hypothesized that global tracking algorithms with surface priors [Teillac et al., 2017] would also benefit from the *surface flow*, but this remains part of the future work.

Surface-Enhanced Tractography summary

Therefore, our final recommendation for *surface-enhanced tractography* is to use probabilistic PFT (or ACT) in combination with our *surface flow* and any surface initialization strategies. The code and scripts to reproduce our results are available in the *Sherbrooke Connectivity Imaging Laboratory - Python library* (Scilpy) and require *surface flow* and dMRI processing libraries TriMeshPy, Dipy.

3.6 Conclusion

Surface meshes from a classical T1-weighted image can boost the resolution and performance of dMRI tractography. Since an anatomical T1 image is generally acquired with dMRI and it is often 1mm isotropic, this is a straightforward and elegant way to improve existing tractography processing pipelines and structural connectivity studies.

A cortical *surface flow* model of the superficial white matter streamlines can enhance and improve tractography. *Surface-enhanced tractography* is able to reduce the

tractography length bias and the amount of *invalid* streamlines. Surface-enhanced tractography is also able to recreate the fanning structure in gyri, improves the cortex coverage and reduces the gyral bias. With this novel method, we can increase the precision of the seeding/stopping masks and easily include cortical information and priors into the tractography. Hence, linking tractography with other neuroimaging modalities becomes more natural. It thus opens new possibilities for data fusion with functional imaging modalities (EEG/MEG, fMRI, functional correlations), link with structural image processing based on meshes (atlas labels, surface normal, area, volume and thickness) and connectomics studies in general.

Acknowledgements

A Special thanks to Eleftherios Garyfallidis, François Rheault, Giorgio Innocenti, Jasmeen Sidhu and Tim Dyrby for their help and insights. Thanks to FRQNT, NSERC and CREATE-MIA program for research funding. Acknowledgements to Maxime Chamberland, Kevin Whittingstall and the Sherbrooke Molecular Imaging Center (CIMS) for the acquisitions of the test-retest dataset.

Conflict of Interest

We have no conflict of interest to declare.

3.6. CONCLUSION

Comparisons of tractography with/without SET

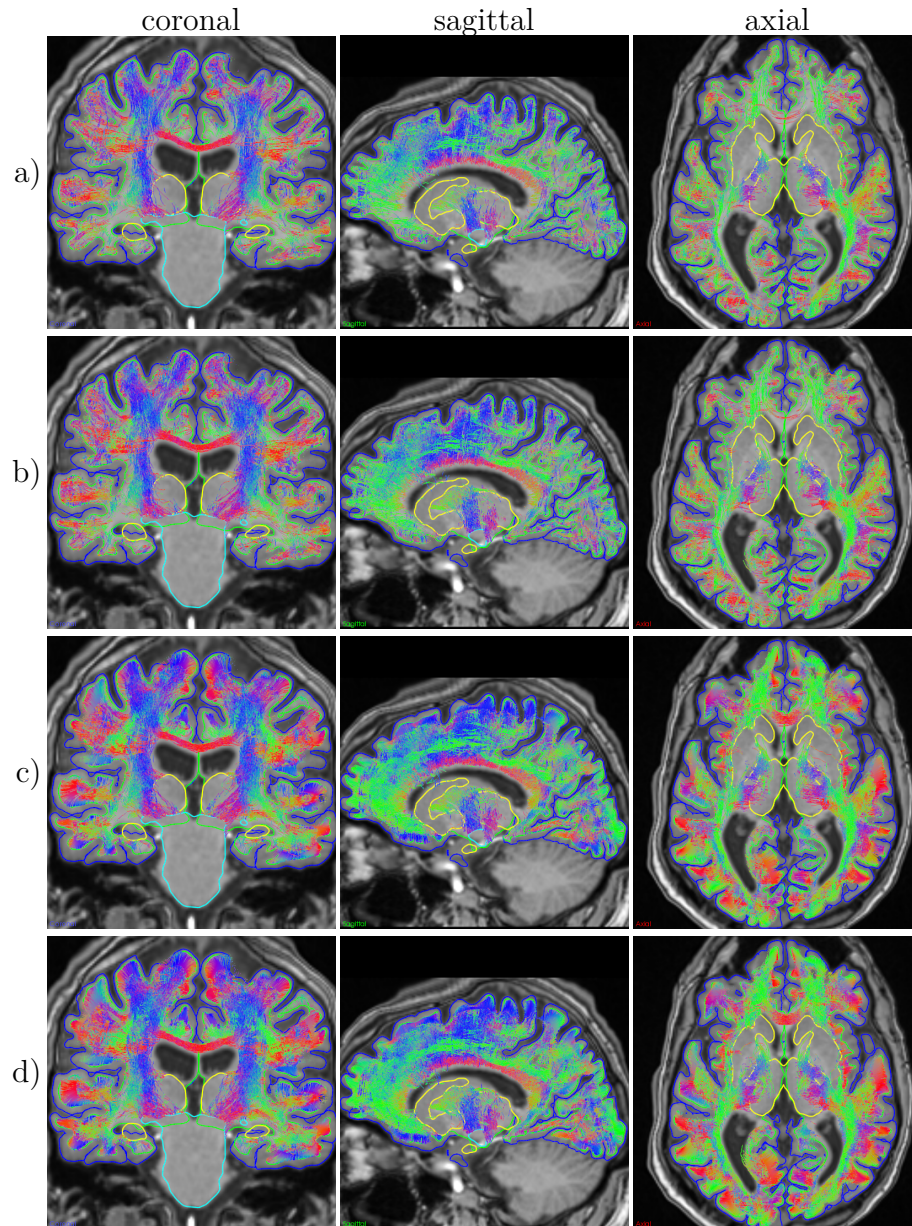


Figure 3.11 – Visualization of the probabilistic tractography (test-retest S1A1), seeded from the same surface points, over the T1 weighted image, colored by their local orientation (x-red, y-green, z-blue): a) LT, b) PFT, c) SET+LT, d) SET+PFT.

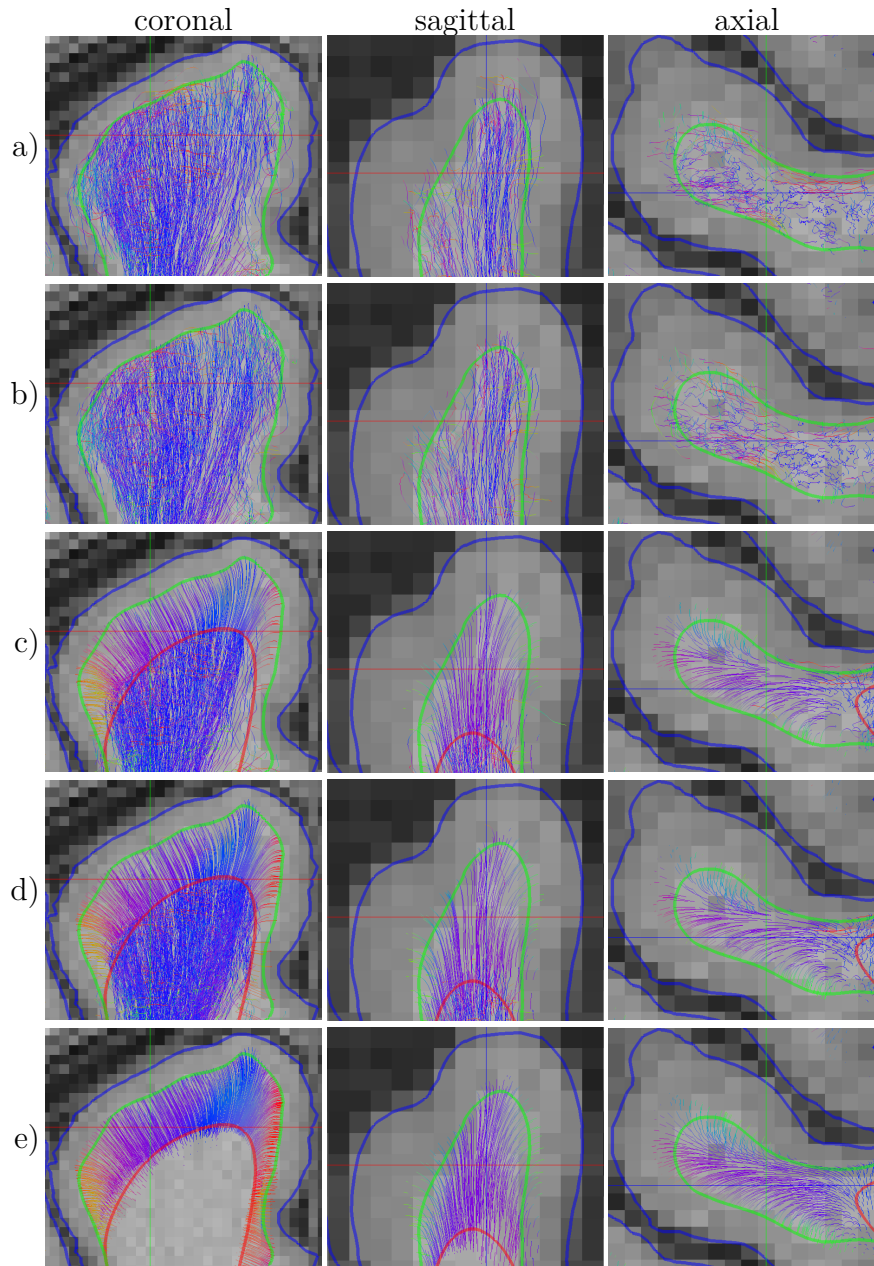


Figure 3.12 – Visualization of the probabilistic tractography (HCP subject), seeded from the same surface points, over the T1 weighted image, colored by their local orientation (x-red, y-green, z-blue): a) LT, b) PFT, c) SET+LT, d) SET+PFT, e) *surface flow*.

3.6. CONCLUSION

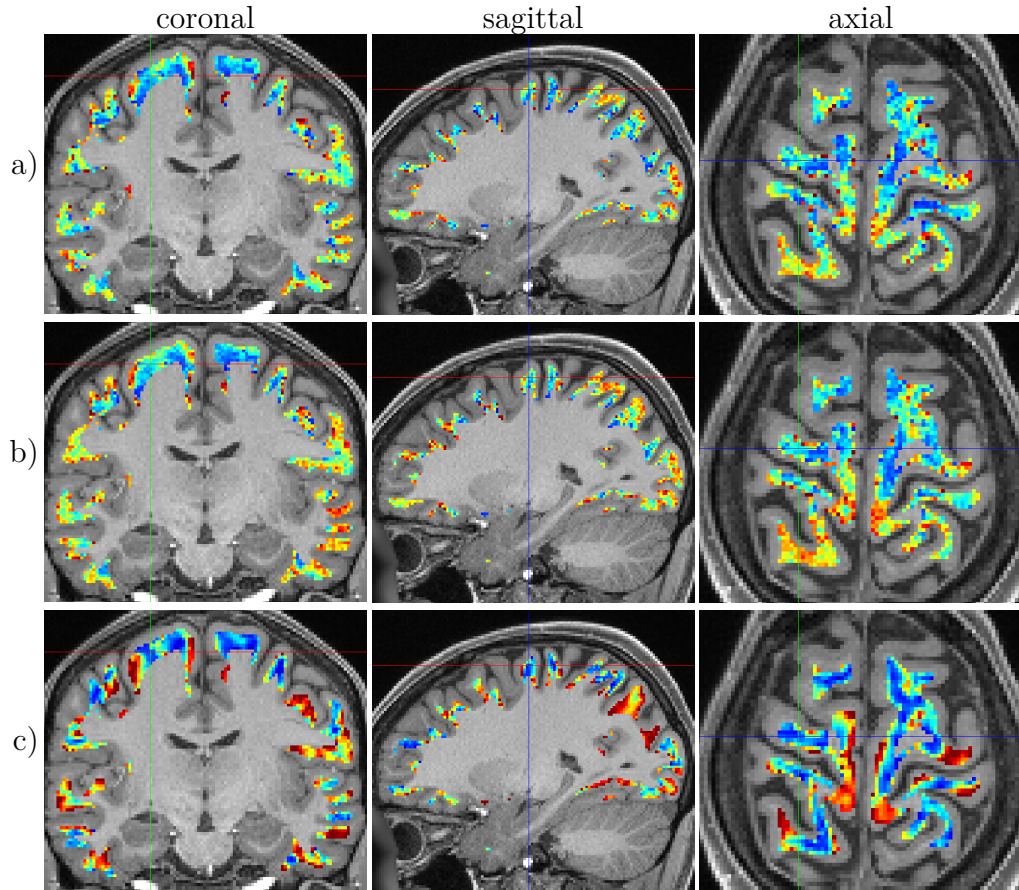


Figure 3.13 – Estimated angular error, in-between the main fODF direction and the tractogram orientation, in the superficial white-matter : a) probabilistic local tractography (LT) with HR acquisition (1.25mm), b) with standard resolution (2mm), c) positive constrained mass-stiffness flow. (HCP subject)

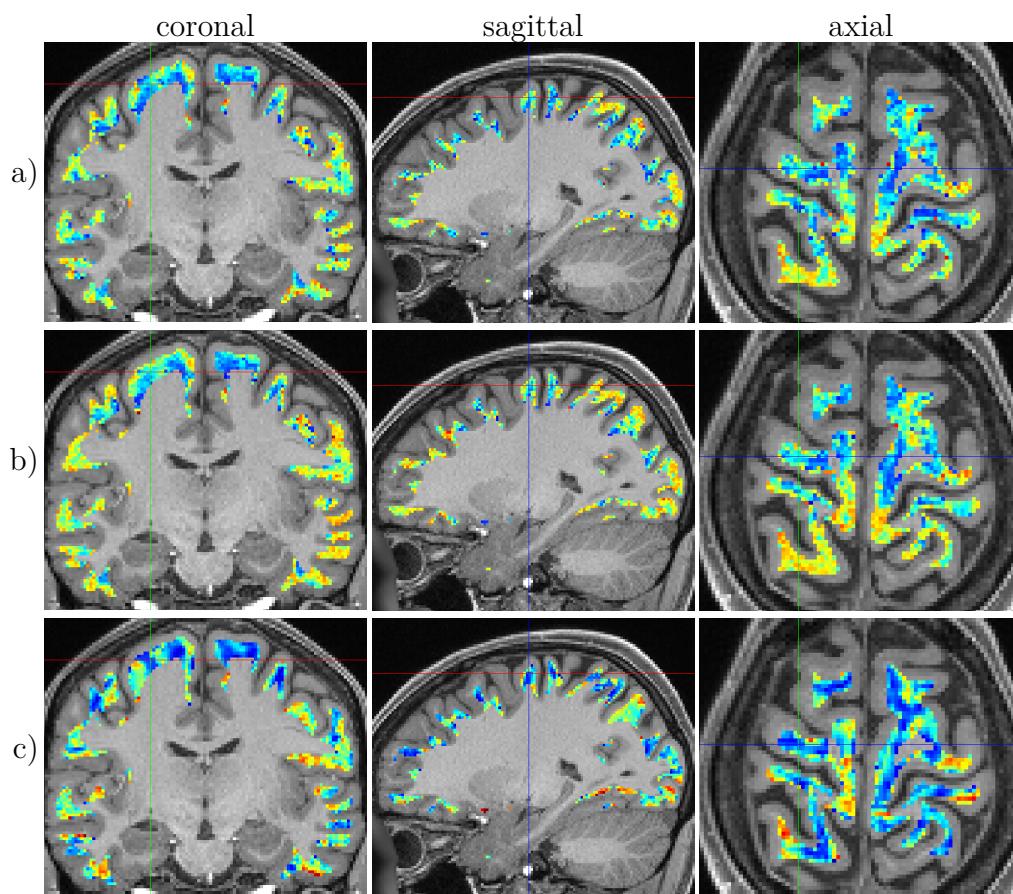


Figure 3.14 – Estimated angular error, in-between the tractogram orientation and the fODF peak with minimal error (nearest), in the superficial white-matter : a) probabilistic local tractography (LT) with HR acquisition (1.25mm), b) with standard resolution (2mm), c) positive constrained mass-stiffness flow. (HCP subject)

3.6. CONCLUSION

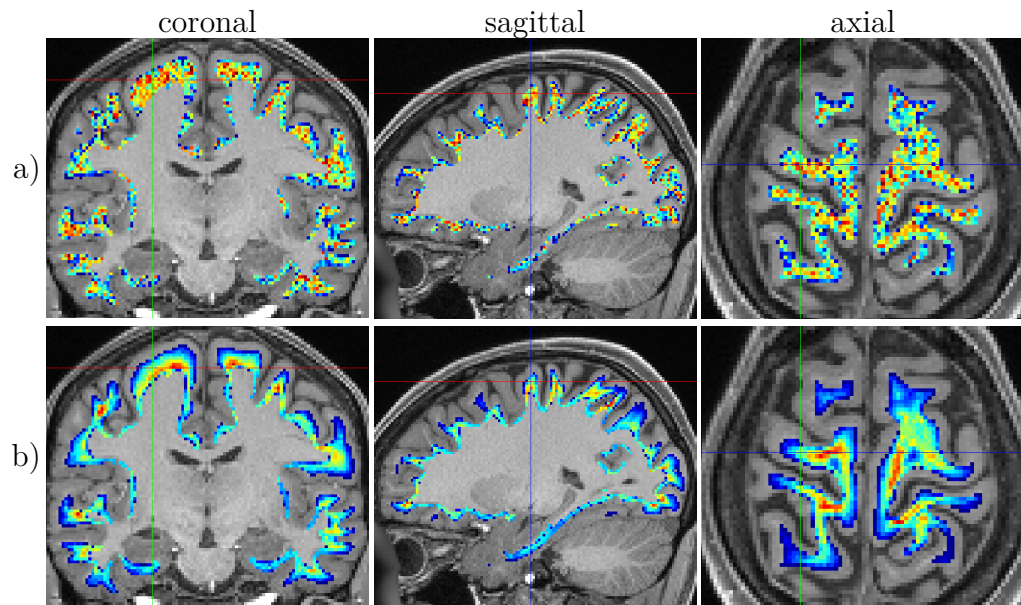


Figure 3.15 – Maps of the volume fraction of intra-cellular space, i.e. fiber density, as estimated in the superficial white-matter with COMMIT using the streamlines recovered with: a) probabilistic local tractography (LT) with HR dMRI acquisition (1.25mm), b) positive constrained mass-stiffness flow. (HCP subject)

Full Connectivity Matrices

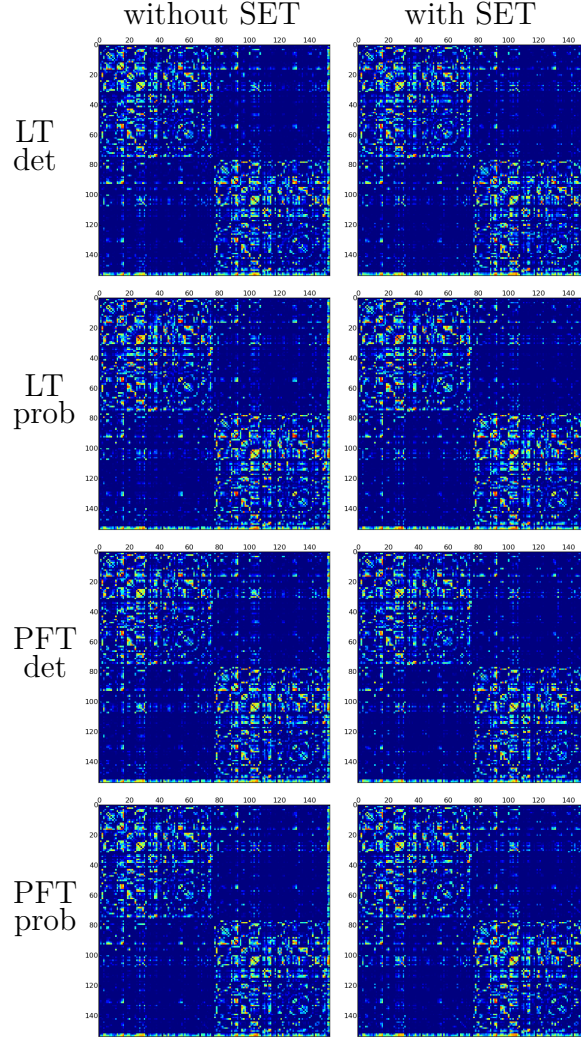


Figure 3.16 – Connectivity distribution matrix (log scale) for each tractography algorithm averaged over all subject of the test-retest dataset. Connectome from streamline endpoints labelled with [Destrieux et al. \[2009\]](#) *FreeSurfer* surface atlas (right hemisphere: 1-75, left hemisphere: 76-150, brainstem: 151, nuclei: 152). Since these matrices are symmetric, they are combined to create matrices of Figure 3.10, where the det is placed in the lower triangular part of the matrix and the prob in the upper triangular part for compactness.

Chapter 4

Integration des surfaces corticales à la tractographie pour l'analyse de la Connectivité structurelle

Résumé

Dans cette recherche l'objectif est d'augmenter la couverture corticale et de réduire les biais de la tractographie près du cortex. Pour ce faire, deux nouvelles méthodes d'initialisation à partir de la surface sont proposées : l'initialisation adaptative et dynamique. Cet article compare également différentes approches de projection de tractographie à la surface du cortex. Pour chacune des approches, les points terminaux de la tractographie le long de la surface corticale sont employés pour estimer : la densité de terminaison, le pourcentage de la couverture du cortex et le biais de gyri (« *gyral bias* »). La variabilité intra et inter sujets est également calculée pour chaque matrice de connectivité reconstruite. Les résultats obtenus rapportent que les méthodes proposées augmentent significativement le pourcentage de couverture corticale. De plus, l'utilisation de maillage surfacique diminue la variabilité de la connectivité obtenue par un tractogramme (« *streamlines count* »). Pour terminer, le *Surface-Enhanced Tractography* (SET), grâce à l'initialisation adaptative ou dynamique, réduit davantage cette variabilité tout en augmentant la couverture corticale.

Contributions de la publication

Cet article contribue aux analyses de connectivité structurelle :

- Initialisation adaptative et dynamique de la tractographie à partir de surfaces corticales.
- Amélioration et comparaison du pourcentage de couverture du cortex.
- Estimation de plusieurs biais de points terminaux pour différentes approches d'intégration de la surface corticale.
- Réduction de la variabilité des matrices de connectivité structurelle.

Contributions des auteurs

- Élaboration de la méthode et rédaction du manuscrit (Etienne St-Onge).
- Correction et relecture du texte (Noor Al-Sharif, Gabriel Girard, Maxime Descoteaux).
- Contrôle de qualité de l'algorithme SET (Noor Al-Sharif, Gabriel Girard).
- Validation du pipeline *Tractoflow* (Guillaume Theaud).

Commentaire

Cet article a été soumis au journal *Brain Connectivity*, octobre 2020. Une analyse préliminaire a été soumise et acceptée à la conférence *International Society for Magnetic Resonance in Medicine 2018* (ISMRM'18).

Cortical surfaces integration with tractography for structural connectivity analysis

Etienne St-Onge^a, Noor Al-Sharif^b, Gabriel Girard^c, Guillaume Theaud^a,
Maxime Descoteaux^a

^aComputer Science Department, Université de Sherbrooke, Canada

^bMcGill Centre for Integrative Neuroscience (MCIN), McGill University, Canada

^cSignal Processing Laboratory (LTS5), Center for BioMedical Imaging, CHUV,
École Polytechnique Fédérale de Lausanne, Switzerland

Abstract

In this work, we present methods that combine cortical surface meshes with tractography reconstruction to improve endpoint precision and coverage. Mapping diffusion MRI tractography streamlines to the cortical surface facilitates the integration of white matter features onto gray matter, especially for connectivity analysis. This mapping also enables the study of structural measures from tractography along the cortex and subcortical structures. In addition to structural connectivity analysis, novel *adaptive* and *dynamic* surface seeding methods are proposed to increase the cortical coverage and to reduce endpoint location biases. These improvements are made by incorporating cortical maps such as endpoint density. Our results suggest that the use of cortical and subcortical meshes together with a proper seeding strategy reduces the variability in structural connectivity analysis.

Impact Statement

This research presents an overview of surface mapping methods for tractography to reduce structural connectivity variability. The proposed adaptive and dynamic seeding utilize cortical maps to better distribute tractography interconnections, thus increasing cortical coverage and reducing endpoint bias. This also facilitates the analysis of white matter & diffusion MRI features along the cortex, combined with cortical measures or functional activation.

Highlights

1. Novel adaptive and dynamic cortical seeding methods for tractography.
2. Increased cortical coverage and reduced gyral bias from tractography endpoints.
3. Reduction of structural connectivity variability, with HCP test-retest dataset.

Keywords

Diffusion MRI, Connectome, Tractography, White Matter, Gyral Bias

4.1 Introduction

Diffusion Weighted MRI, along with tractography methods, can be used to explore and estimate white matter (WM) architecture. This reconstruction of WM pathways is often employed for structural connectivity studies [Fornito et al., 2013; Hagmann et al., 2007; Wakana et al., 2007]. Pathways interconnecting two gray matter (GM) regions, produced by tractography, are used to estimate structural connectivity mapping [Jbabdi et al., 2015; Yo et al., 2009].

Anatomically, WM fascicles interconnect two GM regions or emerge from the brainstem, into the cerebellum or spinal cord. However, classical tractography methods do not restrict endpoints to finish in two anatomically plausible regions. This limitation causes streamlines to end prematurely inside the WM or invalid regions, such as the ventricles. In addition, current structural connectivity estimation relies

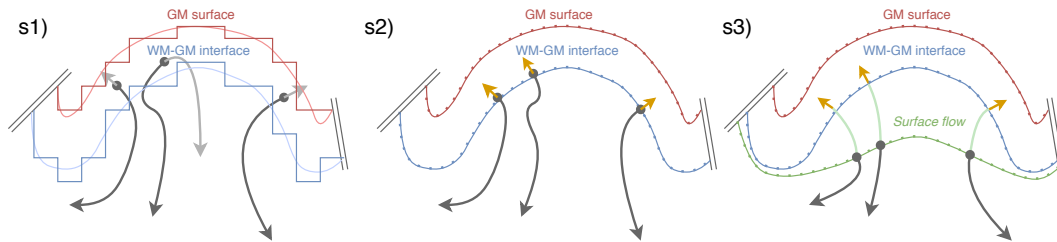


Figure 4.1 – Streamlines interface seeding approaches: s1) Voxel discretization with interface seeding, s2) mesh representation with surface seeding, s3) mesh representation with *surface flow* seeding. Seeding position (dot), tractography direction (dark gray), surface normal (yellow).

4.1. INTRODUCTION

on voxel-based masks and atlas labels, which are limited by image resolution, partial volume effects, and the staircase effect (voxelic discretization) [Calamante, 2019; Côté et al., 2013; Roine et al., 2014]. Most of these limitations directly impact the quality of the connectivity mapping. To mitigate these effects in connectivity analysis, GM labels are often dilated or the GM label closest to the streamline endpoint is chosen [Yeh et al., 2020]. However, these approaches can bias results by unfairly increasing the likelihood that streamlines will be labeled within a GM area, particularly by those closer to deep WM [Schilling et al., 2017; Van Essen et al., 2014]. Recently, to mitigate these limitations, multiple tractography methods have been proposed to enforce streamlines to restrict both endpoints within GM voxels or onto cortical surfaces [Girard et al., 2014; Smith et al., 2012a; St-Onge et al., 2018; Teillac et al., 2017; Yeh et al., 2017].

Background

State-of-the-art tractography methods, such as Anatomically-Constrained Tractography (ACT) [Smith et al., 2012a] and Particle Filtering Tractography (PFT) [Girard et al., 2014], take advantage of probabilistic brain tissue segmentation, also called Continuous Map Criterion (CMC), to improve streamline reconstruction near the tissues' interface. Afterward, these algorithms discriminate streamline reconstruction based on tissue maps, and streamlines going through invalid regions are discarded.

Interface seeding is often used for connectivity analysis since it requires both endpoints of a streamline to reach GM regions (or the brainstem). This seeding method is preferable, because white matter seeding has difficulty reaching GM at both endpoints [Girard et al., 2014]. Also, streamline endpoints generated from WM seeding tend to be concentrated in small regions along the cortex, an effect that is accentuated when using deterministic tractography [St-Onge et al., 2018]. WM seeding is suitable to reconstruct dense WM structures and bundles, but inadequate for cortical measures along endpoints and connectivity analysis. Both ACT and PFT can be used to initialize streamlines from a WM-GM interface seeding mask instead of WM seeding.

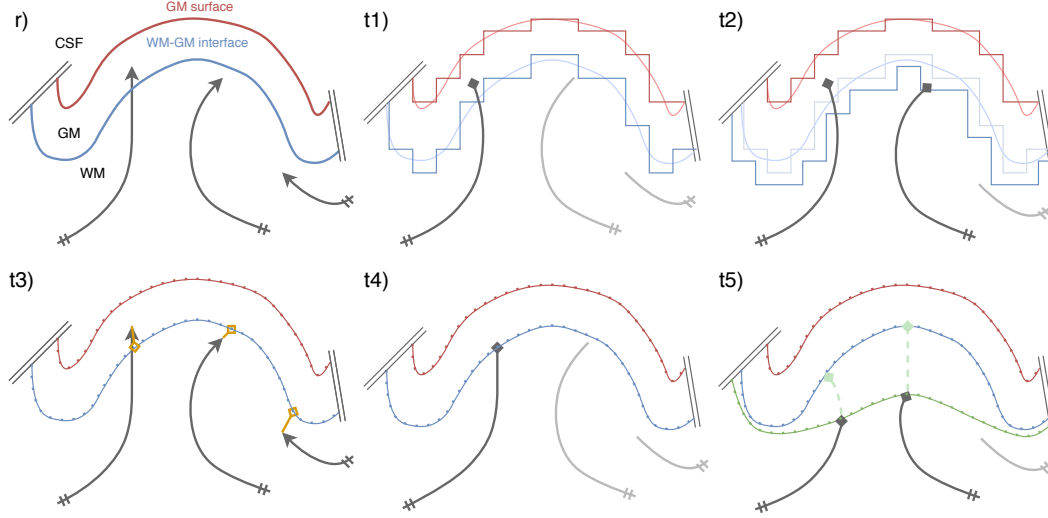


Figure 4.2 – Streamline termination approaches: r) resulting streamlines from tractography, t1) voxel interface mask (vox), t2) dilated voxel interface mask (dil), t3) nearest vertex (NV) on the surface, t4) surface intersection (SI), t5) intersection to the *surface flow* (SFI).

Recently, these tractography algorithms were adapted to integrate cortical meshes, e.g. Mesh-based ACT (MACT) [Yeh et al., 2017] and Surface-Enhanced Tractography (SET) [St-Onge et al., 2018]. This incorporation of surfaces was also utilized to improve a global tractography method [Teillac et al., 2017]. These cortical surfaces, extracted from a T1 image with higher spatial resolution, are used to reduce voxel discretization effects and improve tractography precision close to the GM. The integration of cortical surfaces with tractography was initially proposed by Cottaar et al. [2015] & St-Onge et al. [2015], to better reconstruct the streamlines projection near the cortex, especially for the fanning structure in gyri.

Figure 4.1 illustrates tractography WM-GM interface seeding approaches; from using voxel-based interface mask to surface-based with and without *surface flow*. Figure 4.2 presents termination methods to map streamlines to the cortex: GM voxel-based mask, nearest position and surface intersection.

Motivation The focus of this work is to improve cortical coverage from tractography endpoints with the use of cortical meshes. For this purpose, we suggest an *adap-*

4.2. METHODS

tive and *dynamic* initialization along cortical surfaces to reduce streamline endpoint bias and endpoint variability. Resulting endpoint distributions along the cortex were analyzed to estimate the connectivity variability. In addition, different approaches generating connectivity matrices from tractography endpoints are compared, from voxel-based atlas to surface-based parcellation.

4.2 Methods

Adaptive & Dynamic Surface Seeding

In this work, two novel tractography seeding strategies are proposed to improve cortical coverage. First, the *adaptive* surface seeding gives more initialization flexibility, allowing the user to specify the starting points distribution along the cortex (see Figure 4.3). The local cortical maps (e.g. thickness) can be given to estimate a specific endpoint's connectivity, based on the GM volume distribution. Afterward, to initialize streamlines, the list of seeding positions are randomly chosen from this distribution on the mesh triangles. A mask of a region of interest (ROI) can also be used to focus tractography in a specific location along the cortex.

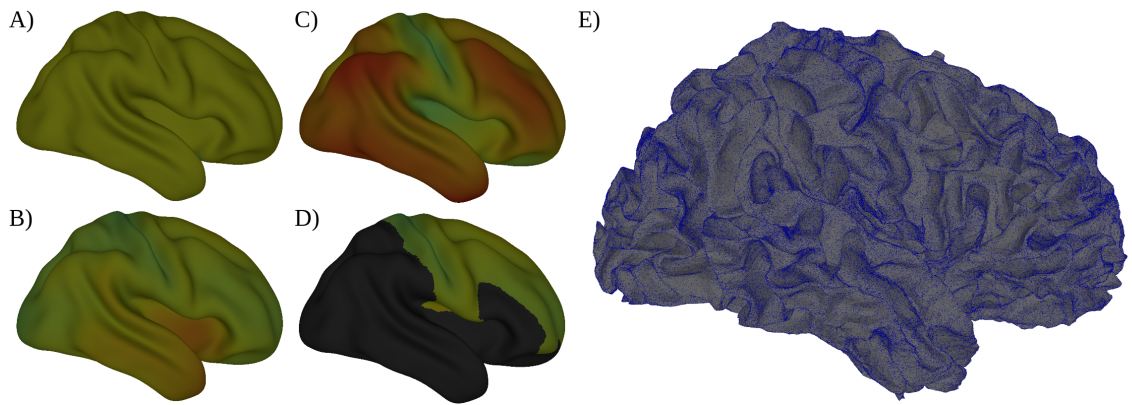


Figure 4.3 – Adaptive seeding maps: A) uniform, B) cortical thickness, C) local cortical volume and D) region of interest with cortical thickness weighting. E) Seeding points randomly chosen from the uniform seeding map. For this illustration, cortical thickness and volume were estimated with *CIVET* averaged over all subjects.

Secondly, the *dynamic* surface seeding is an iterative version of the *adaptive* method, to approach the given initial distribution. Since initial positions are given but terminations are determined by the tractography algorithm, seeding uniformly across the surface does not result in a uniform endpoint distribution. *Dynamic* seeding is applied to iteratively adapt seeding points towards non-connected areas of the cortex. Illustrated in Figure 4.4, the iterative seeding can be decomposed in four major steps:

- I Initialize seeding distribution along the cortex, i.e. uniformly along the cortex, based on the local GM thickness/volume or specified regions of interest. Then, start tractography streamlines from these seed points.
- II Estimate tractography endpoint distribution/density along the cortical surface.
- III Generate a new tractography seeding map from the difference between the desired initial seeding distribution and the combination of all previous endpoint distributions. Launch a new tractography from this new seeding distribution map.
- IV Repeat steps II and III until reached a pre-determined number of iterations is reached for the *dynamic surface seeding*. The resulting tractogram is the combination of all resulting tractography streamlines.

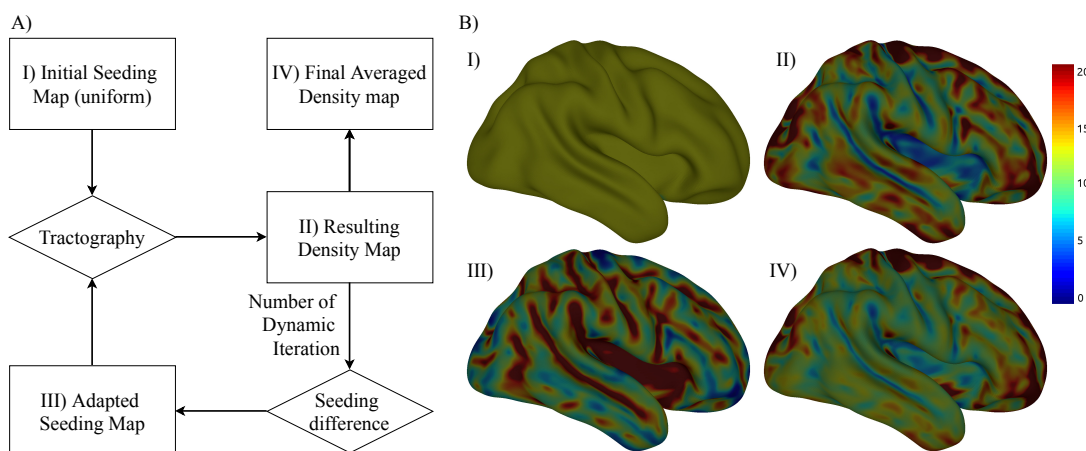


Figure 4.4 – A) *Dynamic* seeding strategy with a uniform seeding initialization. B) Distribution of seeds or endpoints per million streamlines: I. Uniform seeding, II. resulting endpoint distribution, from the uniform seeding, III. adapted seeding distribution to increase coverage, and IV. endpoint distribution after 4 *dynamic* seeding iterations. In this example, the coverage is increased from 79% (II) to 95% (IV).

4.3. EXPERIMENTS

Similar iterative approaches were previously proposed [Bauer et al., 2013; Dholander et al., 2014; Smith et al., 2015b], but only as applied to standard voxel-based seeding. Having the flexibility to choose the seeding distribution along the cortical surface is a substantial way to reduce specific connectivity biases.

Subcortical Structures & ROI Seeding

Subcortical structures seeding was also introduced to better explore WM structures connecting these regions. The *adaptive* seeding area used on subcortical meshes is determined by a WM segmentation or Fractional Anisotropy (FA) map, comparable to WM seeding along ROIs interface. Then, streamlines are initialized towards the white matter, using the main diffusion direction. Once the tractography is completed, subcortical structure density can be estimated along interface meshes, on a per subject basis. The proposed *dynamic* seeding can also be used when providing a distribution per subcortical surface. Streamline terminations along these surfaces are computed employing the same technique used for the cortex mapping (nearest vertex, intersection, etc.).

4.3 Experiments

4.3.1 Datasets and Processing

Diffusion MRI The Human Connectome Project (HCP) [Van Essen et al., 2013b] test-retest dataset was used to compare the variability of the different connectivity approaches, using the mean and standard deviation (SD). From the reproducibility database, detailed in Glasser et al. [2013], 88 acquisitions were used, from 44 healthy participants at 2 time points. *Tractoflow* [Theaud et al., 2020] was employed to estimate diffusion maps required for the tractography, e.g. FA, probabilistic T1 tissues maps, and fiber orientation distribution function (fODF). Code implementation, parameters and details are provided in Section 4.6.

Surface reconstruction For every acquisition of the test-retest dataset, cortical surfaces and parcellations were generated with *CIVET* [Kim et al., 2005; Lyttelton

et al., 2007]. The *surface flow* was used with a total time of 100 and an implicit time step of 1, as described in St-Onge et al. [2018]. Subcortical structures were extracted from the *CIVET* voxel template, and converted into surfaces using marching cubes [Lorensen et Cline, 1987].

Tractography For all comparisons, streamlines were reconstructed inside the WM using PFT [Girard et al., 2014] available from *Dipy* [Garyfallidis et al., 2014]. As mentioned before, PFT can be used with multiple seeding methods: WM seeding (voxel-based), interface seeding (voxel-based, which is default), and surface seeding with or without *surface flow*. For voxel-based methods, streamlines were seeded at the WM-GM interface and stopped in GM, refer to Girard et al. [2014] for details. For surface-based approaches, tractography streamlines were initialized and terminated in cortical surfaces (WM-GM interface mesh). With the surface-enhanced approach [St-Onge et al., 2018], the *surface flow* trajectory was used to initialize and back-project tractography streamlines over cortical surfaces. For all methods, features extracted from resulting tractograms were projected along the cortical mesh, based on streamline endpoints.

4.3.2 Evaluation

To estimate potential biases, such as the gyral bias [Reveley et al., 2015; Schilling et al., 2017; Van Essen et al., 2014], we studied tractogram endpoint distribution along the WM-GM interface. Surface measurements, alongside tractogram connections (streamlines that end in GM), were used to compare tractography algorithms. These measurements include the tractogram cortical coverage, the number of connections at each vertex (endpoint density) and the mean-curvature on the surface at those vertices. The mean-curvature was used to separate gyri from sulci [Dale et al., 1999; Fischl et al., 2004], to afterward estimate the gyral bias for each approach. Any streamline that did not reach these surfaces, stopping prematurely inside WM without reaching GM, were considered *invalid* and removed from the tractogram. An initial intra-subject average and standard deviation was computed over each tractogram of the same subject. Afterward, a global average and inter-subject standard deviation was computed from the subject-wise average. Since the standard deviation

4.4. RESULTS

(σ) is strongly correlated with the average value (μ), the variability is presented using the Coefficient of Variation (CoV), to measure dispersion relative to the mean ($\text{CoV} = \sigma/\mu$).

Different streamlines to surface mapping approaches were compared, employing interface seeding (PFT) or surface seeding (SET), illustrated in Figures 4.1-4.2:

- PFT using surface intersection (SI).
- PFT using surface intersection with surface flow (SFI).
- PFT using surface nearest vertex with a maximum of 2mm distance (NV).
- SET using a uniform seeding (SET).
- SET using the proposed *dynamic* seeding (SET dyn.).

Test-retest variability was compared using analysis of variance (sum of squares) from reconstructed DW-MRI connectivity matrices. This was done to assess whether a change in variability appeared between connectivity matrix reconstruction methods. Approaches which take the nearest label or dilate labels are common in connectivity matrix reconstruction to increase the chance that streamlines reach labels [Smith et al., 2015a; Yeh et al., 2020; Zhang et al., 2018]. For connectivity matrix reconstruction, three parcellation/binning methods were evaluated:

- Voxellic parcellation included by HCP.
- Voxellic parcellation included by HCP, dilated by 2mm.
- Surface parcellation, computed with *CIVET*. For PFT, the mapping of streamlines endpoints to the nearest vertex (NV) of the surface, within 2mm, was employed to map streamlines to surfaces.

4.4 Results

4.4.1 Cortical coverage

Figure 4.5 presents the progression of cortical surface coverage measured in percentages. It is important to note that this graph is a function of the number of *valid* streamlines (with both endpoints reaching GM) generated with each approach.

It can be observed that both methods employing surface intersections for streamline endpoint mapping, with *surface flow* (SF) and without (NF), do not reach 90%. Compared to the 2mm nearest vertex projection (TF) reaching 92%, surface seeding approaches are able to increase coverage significantly ($p < 0.001$) to 94% (SET) and 96% (SET dyn) after a million *valid* streamlines (Table 4.1). The percentage of seeded streamlines resulting in a *valid* streamline is detailed in Table 4.2, and the coverage as a function of the number of seeds is presented in Figure 4.9.

4.4.2 Endpoint distribution

The streamline endpoint distributions, along cortical surfaces, can be observed in Figure 4.6, averaged over all subjects for each mapping method. The *surface flow* increases cortical coverage, but endpoints along the cortex remain uneven. NV, SET and SET dynamic further improve the uniformity of the averaged endpoint distribution. SET dynamic results in an overall lower intra-subject coefficient of variation, averaged along the cortex. An estimation of this non-uniformity was measured with the standard deviation of the resulting density at each position (vertex) Figure 4.10.

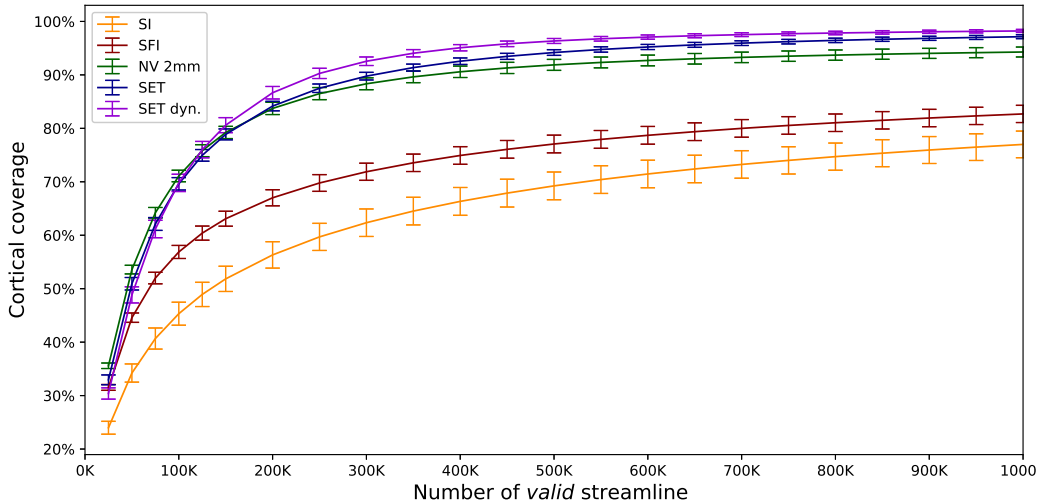


Figure 4.5 – Percentage of cortical surface coverage with respect to the number of resulting streamlines reaching two GM regions.

4.4. RESULTS

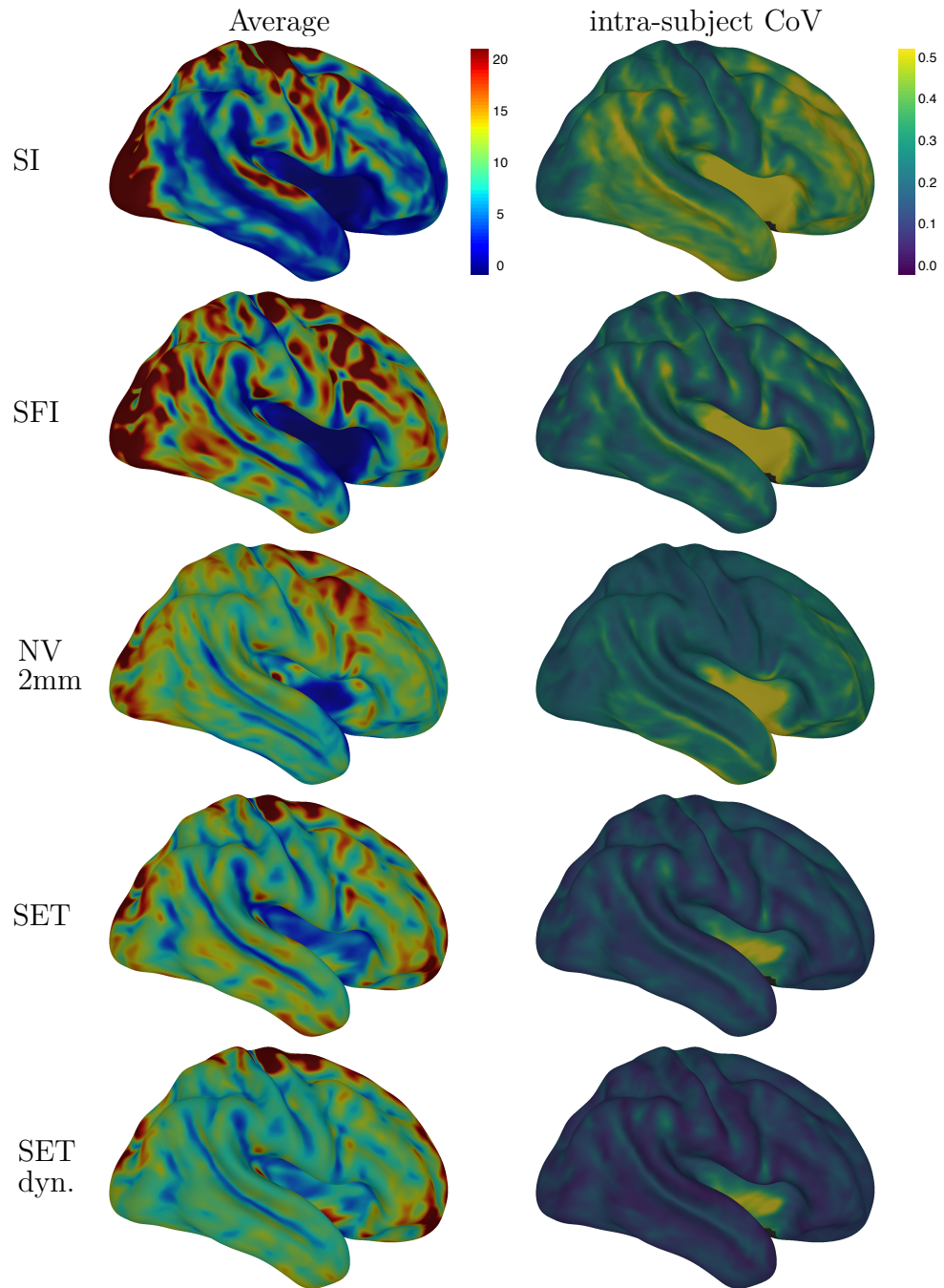


Figure 4.6 – Surface endpoint density per million streamlines, subjects average and intra-subject coefficient of variation. Interface seeding tractography with: surface intersection (SI), surface flow intersection (SFI), nearest vertex (NV). Uniform surface seeding (SET), *dynamic* surface seeding (SET dyn).

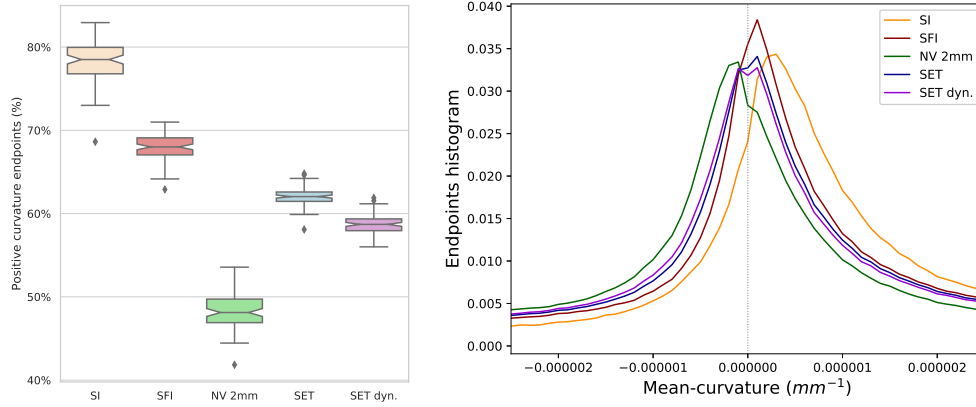


Figure 4.7 – Positive mean-curvature percentage representing the gyri / sulci bias, with the mean-curvature histogram, for each method.

4.4.3 Surface measurements nearby endpoints

Figure 4.7 shows the percentage of endpoints in positive mean-curvature (gyri) and the distribution of mean-curvature for each method. Even where *surface flow* (SF) is able to reduce the percentage (NF) by 10%, both methods are strongly biased to end in gyri crowns. SET with the dynamic seeding approach is able to reduce this percentage to 58.7%. The nearest vertex mapping (TF) 2 mm is on average at 48.4% endpoints in gyri, thus slightly over-representing sulci (equivalent to 51.6% endpoints in sulci).

4.4.4 Variability

Figure 4.8 illustrates the connectivity average (first row) and intra-subject coefficient of variation (second row), for five matrix reconstruction methods. The sum squared ratio (intra / total) for the same approaches is presented in Figure 4.8-b). A lower intra-subject variability, relative to the inter-subject variability, results in a lower ratio. Surface-based connectivity significantly ($p < 0.001$) (NV, SET) reduces this ratio compared to the non-dilated voxelic atlas method. However, there is no significant improvement over the dilated voxelic version of the template (Figure 4.11). The averaged intra-subjects variability is shown in 4.6 for endpoints along the cortex, and in 4.13 for connectivity matrices.

4.5. DISCUSSION

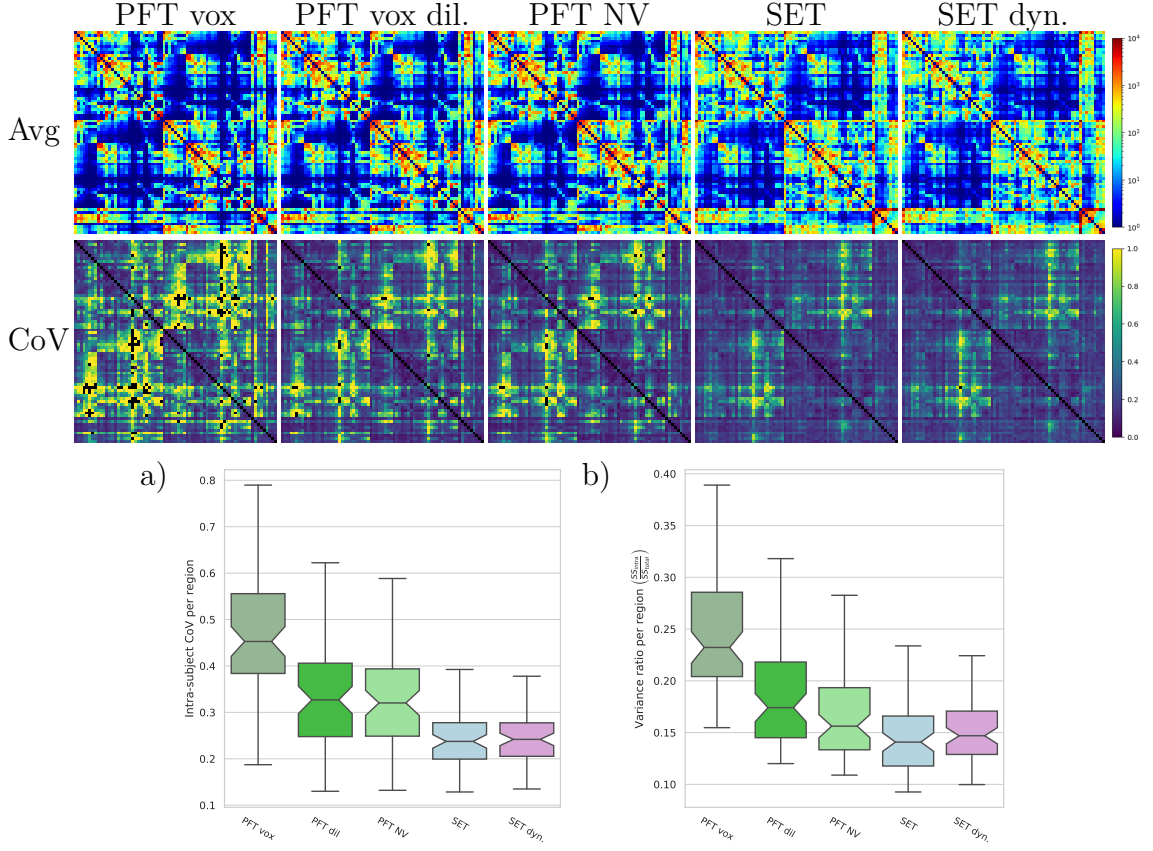


Figure 4.8 – The first two lines are connectivity matrices per million connections: subjects average and intra-subject coefficient of variation. Quantitative variability of connectivity matrices: a) intra-subject coefficient of variation per region, b) intra-subject variability ratio (sum squared residuals divided by sum squared total).

4.5 Discussion

Utilizing mesh surfaces for streamline termination not only improves endpoint precision and coverage, but also facilitates the analysis of WM features projected onto the cortex, such as endpoint density, coverage and gyral bias. Recent methods that start and finish along the cortex improve the surface distribution and coverage, but might also suffer from the sensitivity/specificity trade-off [Girard et al., 2020]. Further validation from histology will be crucial to assess the precision of reconstructed structural density and connectivity.

Cortical coverage & endpoint distribution

Streamline intersection (SI), with surfaces, is very restrictive for streamlines resulting in low coverage and high density regions. Surface flow intersection (SFI) moderately improves the coverage and density variation, but is far from matching surface seeding approaches. Nearest vertex (NV) mapping gives overall good results and a high coverage. The NV approach only requires standard maps for tractography (PFT), so integrating surfaces can be done post-tracking only to map endpoints along cortical surfaces, which can be advantageous. Surface seeding methods (SET, SET dynamic) require cortical surfaces before tracking to uniformly initialize streamlines along the cortex. SET increases the endpoint coverage and uniformity, especially compared to other intersection approaches (SI, SFI). The *dynamic* seeding further improves SET coverage and uniformity results.

Gyral bias The proposed adaptive and dynamic seeding improve the coverage and reduce the gyral bias. However, there is still room for improvement and, even when seeding from the whole surface uniformly (SET), streamlines finish more often in gyri (62%) than in sulci (38%) with 3% of the cortex left without connections. SET with dynamic seeding further reduces this bias (59%) by forcing a certain uniformity in seeding points, but resulting streamline terminations are still biased towards gyri. Alternatively, the nearest vertex mapping slightly favors sulci (48% gyri), since there are more deep WM areas that pass nearby sulci banks, within the 2mm, which get a termination assignment there. This phenomenon can be observed in Figure 4.2-t2,t3. Nevertheless, mapping with the *surface flow* (SFI or SET) recovers a full trajectory from the superficial WM to the cortex, instead of simply connecting to the nearest GM position. This trajectory is generated using a geometric flow at the position of the streamline intersection with the surface (Figure 4.2-t5). It is hard to determine the anatomical validity of streamline terminations in sulci banks, especially when produced by nearest vertex mapping of 2mm. Validation with other techniques such as tract-tracing could be important in the future.

The exact distribution of axon termination along the cortex in the human brain is not precisely known and varies across subjects. The fiber density is often assumed to

4.5. DISCUSSION

be relatively proportional to the unit volume of the cortex, implying that the gyral crown percentage would be higher than in sulci by a few percent [Donahue et al., 2016; Van Essen et al., 2014]. Recent research on primates Schilling et al. [2017] suggests that the gyri crown to wall ratio is around 1.13 (53%) and that histologically the fiber density profile is not the same across all gyri.

Variability Mapping with NV is a good alternative to standard intersection approaches (SI, SFI) to reduce the variability without needing to include surfaces before tractography. Nonetheless, surface reconstructions (e.g. *Freesurfer*) are widely available, easy to incorporate and often used to recover atlas segmentation or segmentation maps used along with tractography. Integrating those cortical surfaces, prior to the tractography, with uniform surface seeding reduces the intra-subject variance for both endpoint density and connectivity matrices. Lastly, the proposed *dynamic* seeding further reduces the intra-subject variability, which may be crucial for connectivity analysis.

In Figure 4.6, low and high endpoint variability can be observed from intra-subject coefficients of variation. For all methods, the insular area and sulci depth tend to have higher variability. Moreover, connectivity variability is very high in some specific regions (Figure 4.8), such as: the *anterior cingulate* (medial and rostral), the *entorhinal cortex*, the *medial orbitofrontal cortex*, the *insula* and the *globus pallidus*. These regions have similar CoV and sum squared ratios (SS_{intra}/SS_{total}) for both hemispheres.

Future works By giving an appropriate distribution, based on prior knowledge of anatomy or given regions of interest, the proposed *adaptive & dynamic* surface seeding methods could be used to reduce specific connectivity biases. Cortical surface local features such as area, thickness and volume, among others, could be included with the adaptive seeding strategy to iteratively fill GM regions with no endpoints. It is important to reduce the effect of streamline endpoint bias and validate results, with test-retest variability, before performing connectivity analysis. The *dynamic* surface seeding could be, furthermore, improved by integrating other types of priors, such as SIFT [Smith et al., 2013] or a version of COMMIT [Daducci et al., 2015] based

on cortical coverage and density. Microstructure-informed tractography could further reduce biases in streamline distributions [Daducci et al., 2016; Girard et al., 2017].

4.6 Conclusion

Utilizing mesh surfaces for streamline termination improves endpoint precision and coverage, and facilitates the analysis of WM features projected onto the cortex, such as endpoint density, coverage and gyral bias. The proposed *adaptive* seeding with a uniform initialization significantly improves tractography coverage along the cortex. The *dynamic* approach further improves the cortical coverage with reduced gyral bias from tractography endpoints. The integration of a surface-based atlas, with a proper mapping method (NV, SET and SET dyn), can increase the test-retest reproducibility of connectivity matrices. This can boost future structural brain connectivity and the application of connectomics in the research.

Code Availability

The proposed surface-tractography integration and the *surface-enhanced tractography* (SET) processing pipeline is available [online](#) with a [documentation page](#). This method requires a surface reconstruction from [CIVET](#) or alternatively [FreeSurfer](#). The pipeline already include a diffusion MRI processing pipeline [Tractoflow-PVE](#) to incorporate segmentation maps from CIVET, based on [Tractoflow](#).

Acknowledgements

Thanks to Alessandro Daducci, Kevin Whittingstall and François Rheault for their help and insights. Acknowledgements to the Fonds de recherche du Québec - Nature et technologies (FRQNT) and Natural Sciences and Engineering Research Council of Canada (NSERC) for research funding. A Special thanks to the Neuroinformatics Chair of the Sherbrooke University which helped push forward neurosciences research.

4.6. CONCLUSION

Appendix A. Full Comparison

	NV	SI	SFI	SET	SET dyn.
voxel labels	5.45%	0.96%	2.63%	18.52%	18.72%
dilated labels	12.99%	4.24%	9.65%	55.95%	52.55%
surface labels	19.79%	4.28%	9.83%	57.04%	53.48%

Table 4.1 – Percentage of tractography seed resulting in a *valid* streamline, for each methods, averaged over all subjects. A *valid* streamline is defined by a streamline returned by the Particle Filtering Tractography (e.g. passing through WM, $10mm \leq \text{length} \leq 300mm$, ...) and reaching GM with both endpoints.

nb streamlines	SI	SFI	NV	SET	SET dyn.
250k	59.69%	69.78%	86.50%	87.50%	90.28%
500k	69.23%	77.07%	91.87%	94.19%	96.35%
1m	76.99%	82.70%	94.28%	97.14%	98.22%
2m	82.74%	86.92%	95.44%	98.36%	98.86%

Table 4.2 – Percentage of cortical surface coverage with respect to the number of resulting streamlines reaching two GM regions (from Figure 4.5).

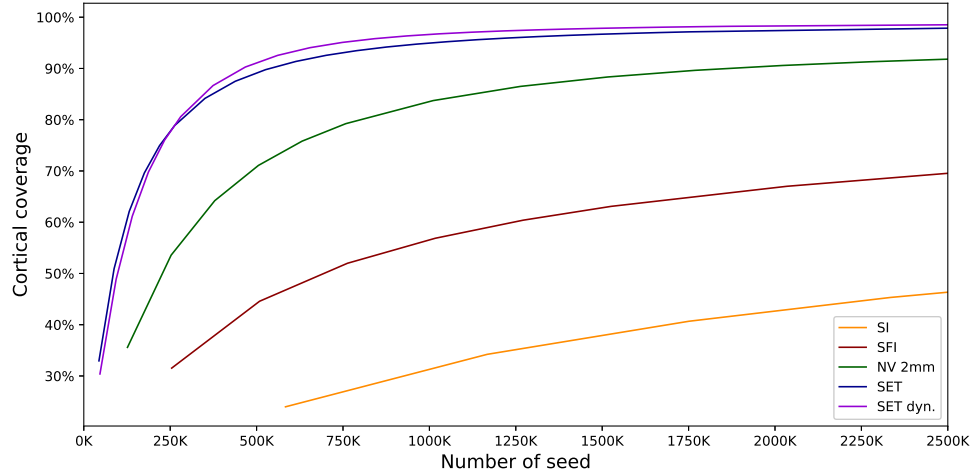


Figure 4.9 – Percentage of cortical surface coverage with respect to the number of seed. Estimated from the coverage per streamlines (Figure 4.5), given the resulting *valid* streamline percentage (Table 4.1) per surface labels methods.

CHAPTER 4. INTEGRATION DES SURFACES CORTICALES À LA TRACTOGRAPHIE

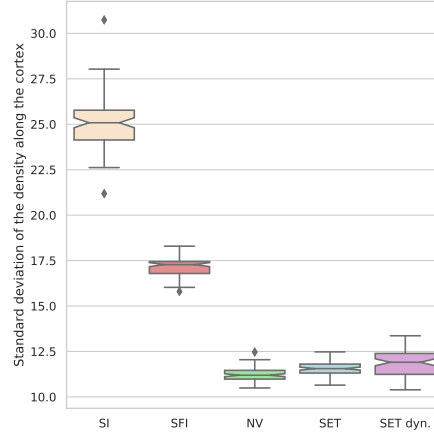


Figure 4.10 – Standard deviation of the density across positions on the cortex for each approach (Figure 4.6). This is used to estimate the non-uniformity of the endpoint distribution along the cortex.

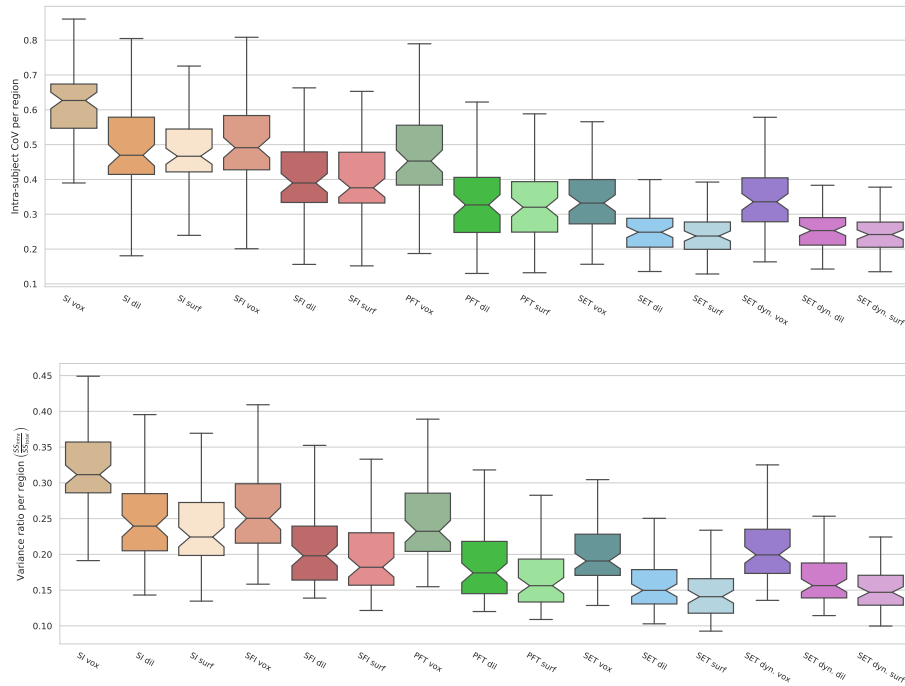


Figure 4.11 – Connectivity matrices variability across regions: intra-class variability and total variability ratio (sum squared intra / sum squared total). Variance analysis per region of Figure 4.12-4.13.

4.6. CONCLUSION

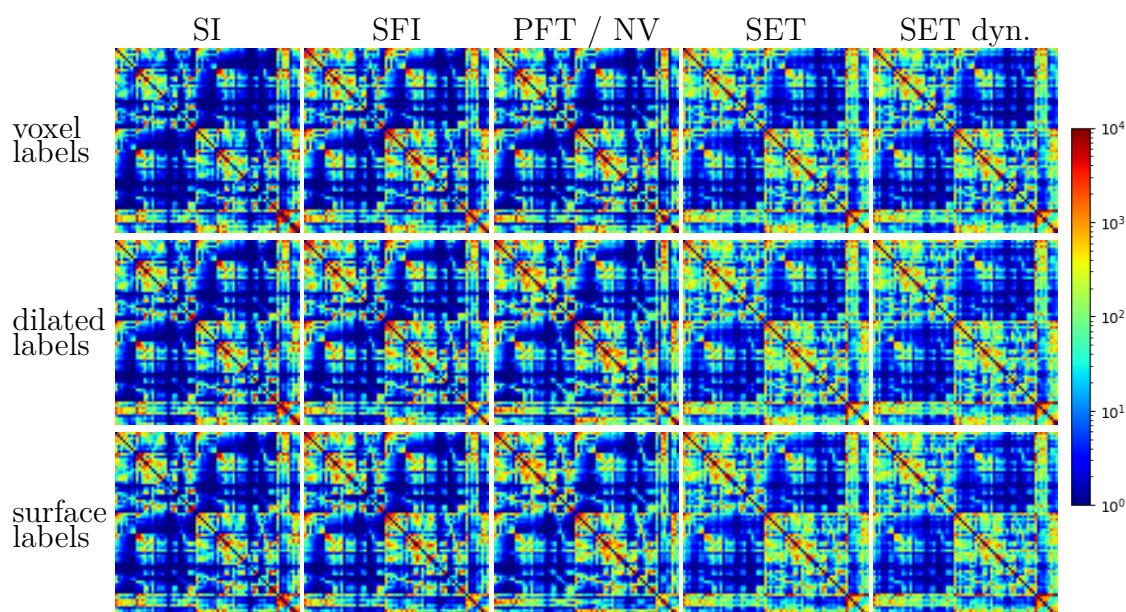


Figure 4.12 – Connectivity distribution matrix (log scale) for each tractography algorithm method over all acquisitions of the HCP test-retest dataset per million streamlines. Connectome from streamline endpoints labelled with DK *FreeSurfer CIVET* atlas (right hemisphere: 1-32, left hemisphere: 33-64, ROIs: 65-77). Interface seeding tractography with: surface intersection (SI), surface flow intersection (SFI), nearest vertex (NV). Uniform surface seeding (SET), *dynamic* surface seeding (SET dyn).

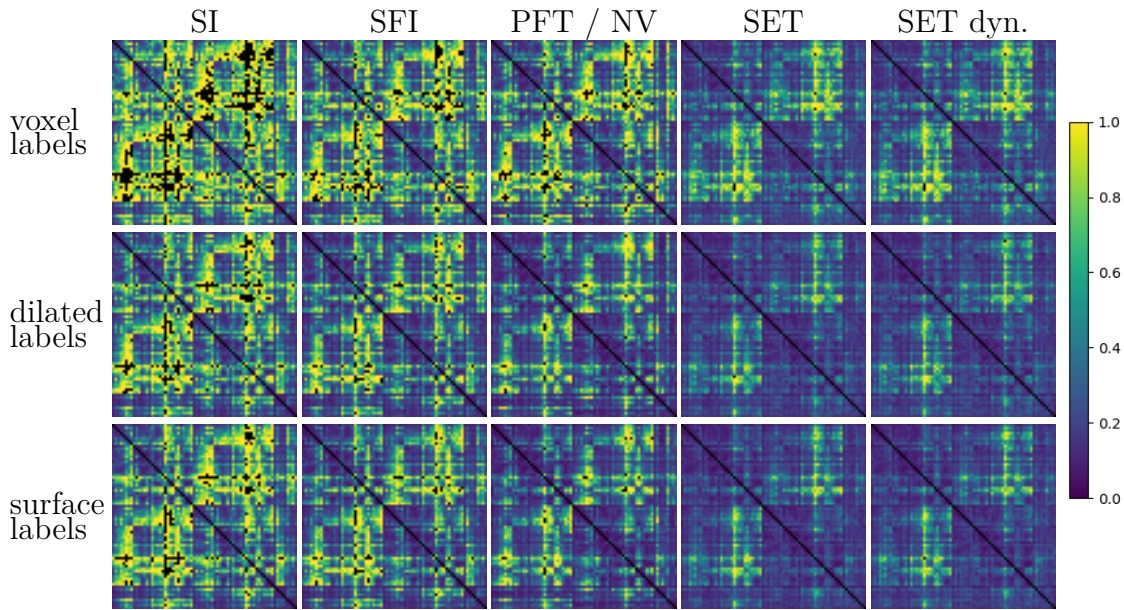


Figure 4.13 – Intra-subject coefficient of variation per connection for each tractography algorithm method for over all acquisition of the HCP test-retest dataset. Connectome from streamline endpoints labelled with DK *FreeSurfer CIVET* atlas (right hemisphere: 1-32, left hemisphere: 33-64, ROIs: 65-77). Interface seeding tractography with: surface intersection (SI), surface flow intersection (SFI), nearest vertex (NV). Uniform surface seeding (SET), *dynamic* surface seeding (SET dyn.).

Chapter 5

Mieux discerner la maladie d'Alzheimer à partir de la connectivité structurelle

Résumé

Cet article présente une application de l'apprentissage automatique pour la classification de matrices de connectivité structurelle. Ces matrices de connectivité structurelle ont été reconstruites sur 480 sujets de la base de données *Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative* (ADNI) par un algorithme de tractographie de pointe. L'objectif principal de cette recherche consiste à classer les patients âgés selon leur groupe respectif : contrôle, déficit cognitif léger ou atteint de la maladie d'Alzheimer. L'approche employée pour faire la classification des sujets est basée sur un réseau de neurones artificiels à convolution (CNN) adapté aux matrices de connectivité [Kawahara et al., 2017]. En effet, les filtres de convolution sont modifiés afin d'exploiter la structure et le voisinage de ces matrices.

D'autre part, l'objectif secondaire est de mieux comprendre ce qui induit cette prédiction. Suite à l'entraînement du réseau, il est possible de reconstruire une carte des connexions qui favorise la prédiction de la maladie d'Alzheimer. Cette carte d'importance des connexions, appelée carte de saillance (« saliency map »), est re-

construite à partir d'une propagation des poids du réseau jusqu'à l'image en entrée. Elle permet ainsi de mieux comprendre quelles sont les régions les plus importantes pour la prédiction. Les régions résultantes se retrouvent dans plusieurs études portant sur la maladie d'Alzheimer. On y retrouve notamment l'hippocampe, le complexe amygdalien, le gyrus parahippocampique, le cortex entorhinal et le gyrus fusiforme.

Contributions de la publication

- Classification des matrices de connectivité structurelle avec un réseau de neurones artificiels à convolution.
- Score de prédiction de 91% entre les sujets contrôle et ceux atteints de la maladie d'Alzheimer. Score de 78% pour la classification à trois groupes, en ajoutant les sujets à déficit cognitif léger.
- Carte de saillance des régions et connexions importantes pour la prédiction.
- Analyse des régions obtenues et cohérence avec la littérature de cette maladie.

Contributions des auteurs

- Implémentation de la méthode (Achraf Essemlali).
- Validation et suivi du développement de cette méthode (Etienne St-Onge).
- Rédaction du manuscrit (Achraf Essemlali, Etienne St-Onge).
- Supervision du projet et révision du manuscrit (Pierre-Marc Jodoin, Maxime Descoteaux).
- Calcul des matrices de connectivité structurelle (Jean Christophe Houde).
- Pondération et normalisation des matrices de connectivité (Etienne St-Onge).
- Analyse et interprétation anatomique des résultats (Jasmeen Sidhu).

Commentaire

Cet article de conférence a été accepté au *Medical Imaging with Deep Learning* (MIDL), juillet 2020.

Understanding Alzheimer disease’s structural connectivity through explainable AI

Achraf Essemli ^{*}, Etienne St-Onge^{*}, Jean Christophe Houde, Jasmeen Sidhu,
Maxime Descoteaux[†], Pierre-Marc Jodoin[†],
Computer Science Department, Université de Sherbrooke, Canada

^{*} Co-first author.

[†] Co-last author.

Abstract

In the following work, we use a modified version of deep BrainNet convolutional neural network (CNN) trained on the diffusion weighted MRI (DW-MRI) tractography connectomes of patients with Alzheimer’s Disease (AD) and Mild Cognitive Impairment (MCI) to better understand the structural connectomics of that disease. We show that with a relatively simple connectomic BrainNetCNN used to classify brain images and explainable AI techniques, one can underline brain regions and their connectivity involved in AD. Results reveal that the connected regions with high structural differences between groups are those also reported in previous AD literature. Our findings support that deep learning over structural connectomes is a powerful tool to leverage the complex structure within connectomes derived from diffusion MRI tractography. To our knowledge, our contribution is the first explainable AI work applied to structural analysis of a degenerative disease.

Keywords

Structural connectome, diffusion weighted MRI, deep learning, saliency maps, Alzheimer’s Disease

5.1 Introduction

Early detection of neurodegenerative diseases like Alzheimer's Disease (AD) along with proper treatments can delay its progression [Livingston et al., 2017; Weller et Budson, 2018]. Several approaches have been explored to better predict, detect and understand the disease. These approaches include biological markers [Blennow et al., 2015; Gomar et al., 2011; Gomez-Isla et Frosch, 2019; Hampel et al., 2008; Irizarry, 2004; Kapaki et al., 2007; Mattsson et al., 2009; Patel et al., 2011; Zetterberg, 2008], blood-based bio-markers [Doecke et al., 2012; Henriksen et al., 2014; Mayeux et Schupf, 2011; Thambisetty et Lovestone, 2010], neuro-psychological tests [Jacobs et al., 1995; McKhann et al., 1984; Tierney et al., 2005; Weintraub et al., 2012], artificial intelligence algorithms on medical images [Jo et al., 2019; Lee et al., 2019; Li et al., 2019; Litjens et al., 2017; Liu et al., 2018, 2014; Moradi et al., 2015]. Besides, magnetic resonance imaging (MRI) has been a modality of choice for AD diagnostics and has demonstrated its significance [Vemuri et Jack, 2010]. Most MRI-based techniques for studying AD can be grouped under two main categories : i) MRI anatomical images analysis and ii) structural and functional connectomes (connectivity matrices) [Contreras et al., 2015]. Standard techniques employing MRI can be distinguished between: clinical analysis [Cummings et al., 2019; Engelborghs, 2013], segmentation techniques [Biju et al., 2017] and machine/deep learning algorithms [Jo et al., 2019]. In this work, we focus on deep learning classification using the structural connectomes derived from diffusion-weighted MRI.

In structural and functional connectivity analysis, the human brain complexity is represented as an interconnected network. This connectome is a graph whose nodes are brain anatomical regions and edges are connectivity "strength". Several studies explored brain networks using functional imaging modalities [Filippi et al., 2020; Prescott et al., 2014]. The knowledge and characterization of this connectome, and underlying changes in brain structure and activity, is essential to study cognitive and behavioral impairments.

Both fMRI and dMRI connectivity matrices have been used widely for studying AD due to the rich information they held. Prescott et al. [2014] studied the differences in the structural connectomes among patients with normal cognition (NC),

5.2. METHODS

mild cognitive impairment (MCI), and AD while discovering associations between the structural connectome and cortical amyloid deposition. Changes in weighted structural connectome metrics were observed between NC, MCI and AD, with decreases from the NC group to the MCI and AD groups. [Filippi et al. \[2020\]](#) investigated the structural and functional brain connectomes in patients with AD and MCI. Severe graph analysis abnormalities were distinguished for both the functional and structural connectomes in AD patients compared to NC, where all brain lobes are involved except the basal ganglia and parietal lobes. [Ye et al. \[2019\]](#) observed connectome abnormalities between different phases of the AD. Results underlines 13 brain regions involved in the disease.

In this paper, we intend to explore to what extent a deep convolutional neural network trained on the connectome of a large number of ADNI subjects can help underline the characteristics of the AD structure (adni.loni.usc.edu). In that perspective, we trained a modified version of the BrainNetCNN [[Kawahara et al., 2017](#)] on the connectivity matrices of a heterogeneous set of patients to predict three groups of subjects: normal control (NC), mild cognitive impairment (MCI) and AD. Then, with the help of visualization techniques and a thorough node ablation analysis, we get to visualize brain regions as well as their connectivity that are involved in the prediction of AD.

Our work is a contribution to more explainable AI in advance medical imaging, using deep learning to better understand the specific connectivity of AD through connectivity ablation analysis and saliency map extraction, for understanding how the brain connectivity differs and change based on the different brain’s alteration with dementia.

5.2 Methods

Since structural connectomes from DW-MRI tractography contain edge weights between pairs of regions, they can easily be represented by a 2D matrix of all connections [[Jeurissen et al., 2019](#)]. This matrix is an adjacency matrix A of size $N \times N$, where N is the number of regions and $A_{i,j}$ is the weight between regions i and j . While this connectivity matrix can be pictured as a 2D image (c.f. Figure 5.1 for an

example of a connectivity matrix), it cannot be inputted directly into a regular convolution neural networks (CNN), as the local neighborhood around each element (i, j) is not isotropic. This is due to the very nature of a connectivity matrix, where neighbors of a node are distributed along horizontal lines and columns, i.e. connections to different brain regions.

As such, we implemented a modified version of BrainNetCNN [Kawahara et al., 2017] originally used to predict cognitive and motor activities in premature infants. This network implements two convolution filters adapted to the context of a connectivity matrix: a so-called *edge-to-edge* (E2E) filter and an *edge-to-node* (E2N) filter.

Edge-to-Edge (E2E) and Edge-to-Node (E2N) layers

By definition, each region i of a symmetric adjacency matrix A is connected to all elements in the i^{th} row ($A_{i.}$) and i^{th} column ($A_{.i}$). As such, it is not related to its local neighbors like a pixel of a regular image would be. Thus, if such adjacency matrix is to be processed by a CNN, the usual 2D convolution operation need to be redefined. In that perspective, the E2E filter is made of two 1D convolution filters: one spanning along the rows of A and one spanning along the columns of A . These filters all process the connectivity matrix A and produce M feature maps as shown in Figure 5.1. This simple, but effective operation, filters the topological locality of brain networks, combining weights of connected edges.

After the E2E layer comes the E2N layer. The E2N filters extract features from all the weights in each row in the preceding feature maps and convert it into a single scalar. The E2N layers captures the second order connectivity (indirect connections) of the brain. As shown in Figure 5.1, the E2N layer is formed of L filters and thus returns L vectors of dimensions $N \times 1$. We implement this operation with a 1D convolution filter.

The proposed architecture

Our proposed network architecture is formed of an E2E layer followed by an E2N layer and two fully-connected (FC) layers. The E2E and E2N layers are hierarchical brain networks feature extraction functions. Note that for better convergence during

5.2. METHODS

training, a batch-norm operation was added at the end of each layer. These layers are then followed by two FC layers and then the output layer. To obtain a binary classification (e.g. NC-AD), a *sigmoid* function is added to the output layer. Otherwise, for a three-class prediction (NC-MCI-AD), a *softmax* function is used at the output.

HpBandSter algorithm was used to fine-tune the model’s hyperparameters including the number of E2E and E2N filters and the activation function (*RL* or *LeakyRL*). This algorithm relies on **Falkner et al. [2018]** algorithm which combines both *HyperBand* [Li et al., 2017] and Bayesian optimization algorithm.

The final best architecture is formed of a E2E layer with 23 filters and a *LeakyRL* activation function with a negative slope of 0.015976 followed by an E2N layer with 59 filters with a *RL* activation function. Meanwhile, the FC layers each contain 19 units, the learning rate is 0.007812 and the batch size is of 25. Subsequent good configurations among the other possible ones are reported in the appendix.

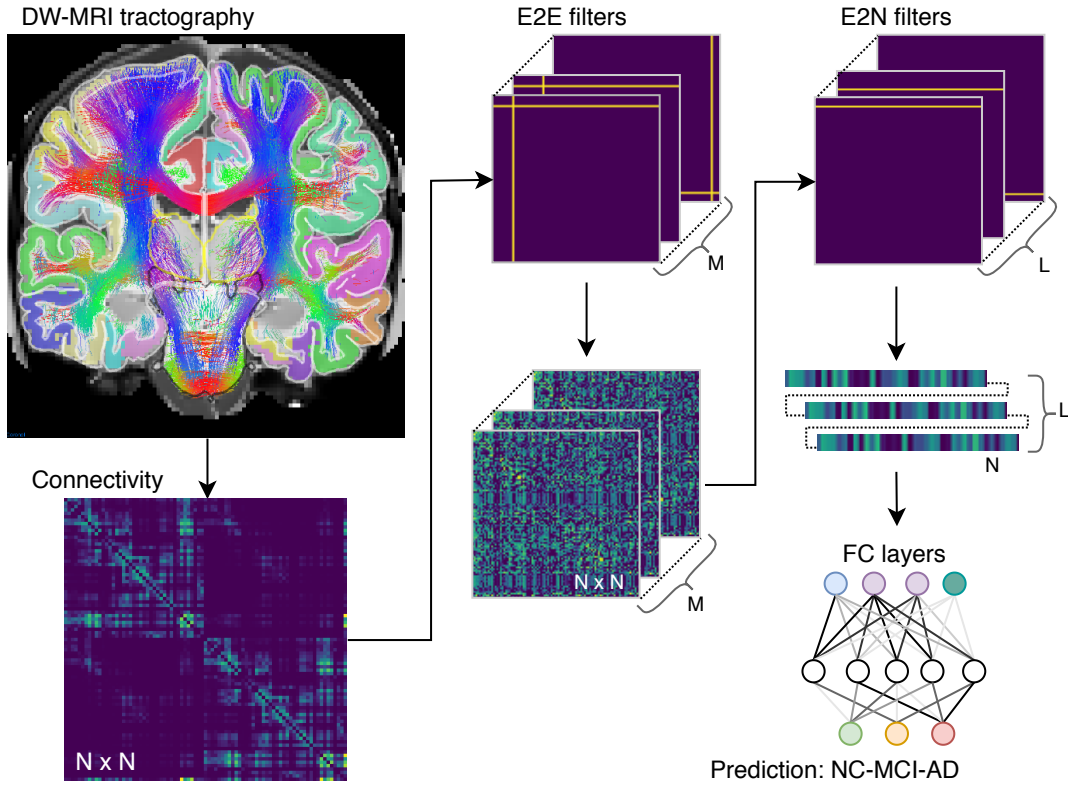


Figure 5.1 – The BrainNetCNN-like architecture of our method.

Training

The proposed architecture was implemented using *Pytorch* with the use of *Hp-BandSter*, to optimize all hyperparameters. In order to ensure that configurations with best performance were retained, 10 fold cross validation was utilized. The loss function is the well-known cross-entropy which we minimize with the Adam optimizer. For the learning procedure, along with the 10-fold cross-validation, the dataset was split into three sets: training (70%), validation (15%) and test (15%).

5.3 Dataset

We used the ADNI (Alzheimer’s Disease Neuroimaging Initiative) dataset [Iwatsubo, 2011] which is a well-known a longitudinal dataset with different time acquisition for the images, baselines and after 6 months, 12 months, 24 months, 48 months, where baseline images are MRI images acquired for the first time (day 1). Different releases of ADNI exist. Here, ADNI2 and ADNI-Go were used with clinical-like DW-MRI acquisitions with 41 directions, 2mm isotropic and b-value 1000 s/mm². In order to compute the tractography from DW-MRI, Theaud et al. [2020] pipeline with default parameters was employed, ensuring reproducibility and fast processing. Connectivity matrices were estimated from tractography using the “Lausanne 2008” brain parcellation, an atlas of anatomical regions [Dale et al., 1999; Hagmann et al., 2008], and streamline count between every pair of regions (see Figure 5.1).

After quality control sanity checks, the final dataset is formed of 480 connectivity matrices distributed as follows: 152 NC, 181 MCI and 147 AD. Meanwhile, the baseline sample is formed of 57 NC, 95 MCI and 34 AD. The connectivity matrices were obtained with the Freesurfer Desikan-Killiany parcellation tool [Desikan et al., 2006]. This resulted into 83 regions : 68 cortical regions, 14 subcortical (nuclei) regions and 1 brainstem region. These connectivity matrices represent an undirected (symmetric) complete weighted graph of dimensions 83×83 . It is worth mentioning that connectivity matrices were normalized to sum to 1, in such a way that each element of the matrix represents a probability of a tractography connection occurring between region i and region j in the brain. The Figure 5.1 (bottom-left) presents a

5.4. EXPERIMENTS

connectivity matrix from DW-MRI tractography in between cortical regions.

Furthermore, it is known that streamline count between regions is heavily dependent on the size or surface area of cortical regions [Girard et al., 2014]. Hence, the local volume of each cortical region was added in the previously generated connectivity matrices. In order to obtain the connectivity matrices with the cortical volume, the diagonal of the initial connectivity matrices has been filled with cortical volume of each region. This diagonal was also normalized, summing to 1, resulting in reconstructed connectivity matrices with a total sum equal to 2. As a result, our experiments were tested for both types of matrices, with and without cortical region volume in the diagonal.

5.4 Experiments

As mentioned before, we hypothesize that the use of a trained CNN can help better understand the specifics of the AD connectomics. We do this through two experiments: 1) an ablation analysis to measure to which extent a region and/or an edge can affect the prediction of the neural network and 2) a visualization experiment to recover which areas of the brain drive the most of the output of the neural network.

Regions and connections ablation analysis

The main idea here is to change the connectivity between regions of the brain in order to evaluate the impact of that change on the overall performance of the model. For this, three approaches were implemented: a *node ablation*, a *node randomization* and an *edge ablation*. The *node ablation* forces to zero the connections between a region i and every other regions. The *node randomization* “randomizes” values of connectivity between a region i and the other regions while keeping the same average instead of forcing them to zero. As for *edge ablation*, we set to zero the connection between regions i and j . This last approach is also tested with a combination of edges, to a maximum of 4 connections simultaneously. The ablation analysis is done in turn for each region and each edge.

Saliency map extraction

The goal of the ablation analysis is to identify if a node or an edge is responsible on its own for certain predictions of the network. In this section, we want to identify if a group of nodes or edges is responsible for certain outputs of the neural net. Hence, a legitimate step to understand the regions driving the model prediction is by retropropagating the gradient from a maximally activated output neuron all the way to the input connectivity map A . We did so after training the network to discriminate between NC, MCI and AD. The magnitude of the gradient shall thus give us a clue on which combination of regions and edges are most important for predicting these classes. For interpretability and explainability of the results, advice from an expert neuroanatomist are included in the discussion. Hence, the interpretation will depend on the resulting features visualized over averaged inputs for each class and prior knowledge from the AD literature.

5.5 Results

Results given in this section are from the learned model applied to the test set, after training and validation, including a 10 fold cross-validation. The accuracy of the one-to-one prediction are as follows: 78% for NC-MCI (45 test samples), 91% for NC-AD (45 test samples) and 81% MCI-AD (49 test samples). Table 5.1 summarizes the one-to-one predictions with the following metrics: prediction precision, recall, F1-score, accuracy of training, validation and test. For both datasets: with and without cortical volume for each region in the diagonal (Table 5.1). For the one-to-all prediction, NC-MCI-AD (72 test samples), when incorporating cortical region volume in the diagonal of the matrices, the score improves from 76% to 78%.

Regions and connections ablation analysis

To our surprise, shutting down nodes and edges did not decrease in any significant way the predicted scores. In addition, the *node randomization* decreased our prediction accuracy to 50%, which emphasizes the importance of the structure within connectomes and how regions are connected between each other.

5.6. DISCUSSION

Prediction	Cortical regions volume	precision	recall	F1-score	valid. acc.	test acc.
NC - MCI	no	86%	70%	77%	79%	78%
NC - AD		95%	86%	90%	85%	91%
MCI - AD		78%	81%	80%	71%	81%
NC - MCI	yes	74%	74%	74%	77%	72%
NC - AD		91%	91%	91%	95%	91%
MCI - AD		80%	90%	85%	75%	86%

Table 5.1 – Reported metrics for the experiments with and without regions volume.

Saliency map visualisation

As mentioned before, we retropropagated the gradient from the maximally activated output neuron associated with AD, MCI and NC. Regions with higher values in the AD and MCI saliency maps are: hippocampus, amygdala, parahippocampal, entorhinal, fusiform regions.

To further illustrate the difference between the activated regions of AD, MCI and those of NC, we subtracted the NC saliency map from the AD and the MCI. We did so with the purpose of underlying the specifics of the AD and MCI connectomes. The subtracted saliency maps are illustrated in Figure 5.2. This revealed that the entorhinal was the most intense difference between AD and NC along with hippocampus for MCI and NC. These regions are reported in AD research from voxel-based morphometry, cortical thickness or functional connectomics [Choo et al., 2010; Hojjati et al., 2017; Jhoo et al., 2010; Pennanen et al., 2004].

5.6 Discussion

We have shown that CNNs adapted to the structure of DW-MRI tractography connectomes can be used to classify MCI and AD afflicted brains. Moreover, we showed that our trained network could be used to gain insights into the structural connections that drive the AD pathology.

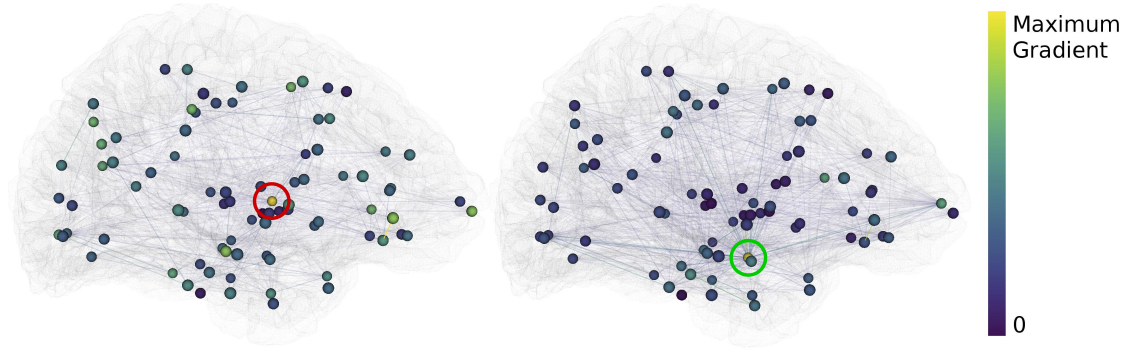


Figure 5.2 – Saliency map features visualization resulting from the difference of two saliency maps generated with the one-to-all model: A) MCI minus NC, B) AD minus NC. Diagonal values are presented with node color, and other values represented with edge color. The red and green circle are around the hippocampus and entorhinal nodes, two regions known for their implication in AD.

AD prediction

Previously reported results for MCI and AD prediction are in the order of 80%, e.g. 60%-70% from MRI morphological methods [Lisowska et al., 2019], and from 80%-90% with functional MRI approaches [Hojjati et al., 2017]. On the other hand, Abrol et al. [2020] proposed a deep residual neural network for predicting the progression of AD, achieving a median accuracy of 91% for AD vs NC, 86% for both MCI vs NC and MCI vs AD. While the method published in Li et al. [2015], consists of a deep learning neural network to identify the progression of AD based on MRI and PET modalities, while using advanced techniques for improving the model prediction like dropout, stability selection, adaptive learning factor and multitask learning strategy, and reported an accuracy of 91.4% for AD vs NC, 77.4% for MCI vs NC and 70.1% for MCI vs AD.

Our work shows competitive prediction percentages and also emphasizes that the key challenge in AD prediction is the prediction between MCI and AD, and between NC and MCI. These are the hardest classification tasks, where disease prediction is not clear-cut, and most likely requires more information (multi-modality, genetics, amongst others).

5.6. DISCUSSION

Regions and connections ablation analysis

The results of the ablation procedure support the idea that ***no*** single region and its connections are responsible for AD prediction, but the combined effect of several cortical regions, that are directly or indirectly connected via long-range fiber tracks. By indirect connectivity, we mean that a 2nd order connectivity exists between these regions. DW-MRI tractography is the only non-invasive modality that can provide this structural connectivity brain architecture, which is essential and should be considered in future AD studies.

Saliency map visualization

The amplitude of the retropropagated gradient underlines which regions strongly correlate with the neural net prediction. However, this correlation could be explained by a lower or higher structural connectivity estimated from the DW-MRI thus the analysis of the saliency map should be interpreted with care.

Limitations and future directions

One of the current limitations of our work is the absence of anatomical priors for the structural connectome reconstruction. As such, more insights from the disease along with anatomical constraints could improve results. Since incorporating cortical region volumes can improve the prediction, adding more information from relevant brain features could, furthermore, increase the model power. For example, more information from diffusion such as fractional anisotropy (FA), mean diffusivity (MD), as well as more information from other MRI contrasts (e.g. cortical thickness, myelin, functional connectivity). As a result, future direction in predicting AD, and it's progression with MCI, is within the application of advance geometric or graph CNN over the connectome [Bronstein et al., 2017]. Furthermore, along with continuous progress and efforts in creating larger datasets, a regression problem for AD progression prediction could be formulated, so that the disease progression can be assessed as a continuum in time.

5.7 Conclusion

In this paper, we conducted an explainable AI experiment to better understand the connectomic structure of the AD. From a CNN trained on the brain connectomes of ADNI patients, we showed from an ablation procedure that no single region is responsible for AD, but the combined effect of several cortical regions. We also showed that the entorhinal is the most intense difference between AD and NC along with hippocampus for MCI and NC. These regions are reported in AD research from voxel-based morphometry, cortical thickness or functional connectomics [Choo et al., 2010; Hojjati et al., 2017; Jhoo et al., 2010; Penmanen et al., 2004]. Our findings thus show that deep convolution networks can be used to gain insights into the specifics of a neurodegenerative disease such as AD. This could have important implications in neurodegenerative diseases analysis.

5.8 Appendix

Hyperparameters

#E2E filters	Function & slope	#E2N filters	Function & slope	#FC nodes	#Max iter.	Batch size	Learning rate
23	LRL 0.01598	59	RL	19	102	25	0.00781
52	None	39	RL	13	190	34	0.00026
91	LRL 0.06340	83	RL	8	72	40	0.00055
83	RL	56	None	24	122	27	0.00037
61	None	5	LRL 0.04434	14	78	19	0.00260
82	None	49	None	4	185	30	0.00227
3	LRL 0.03656	4	None	8	96	24	0.00822
60	LRL 0.03070	31	RL	18	68	39	0.00043
80	None	10	None	9	59	15	0.00666

Table 5.2 – Resulting bests configurations of hyperparameters from HpBandSter. The number of E2E and E2N filters, including the activation function after those filters: ReLu (RL), Leaky ReLu + slope (LRL) or None.

CHAPTER 5. LA MALADIE D'ALZHEIMER ET LA CONNECTIVITÉ STRUCTURELLE

Géométrie d'une erreur

ERIK MONGRAIN

Chapitre 6

Traitement sur l'espace de diffusion

Afin de bien reconstruire l'architecture de la matière blanche, la cohérence des directions estimées par les modèles locaux est cruciale. Cette continuité spatiale et angulaire des orientations estimées de l'IRMd est essentielle pour mieux reconstruire les trajectoires avec les algorithmes de tractographie. Plusieurs techniques de traitement d'images permettent d'augmenter la cohérence spatiale, l'application de filtre ou de régularisation spatiale en sont des exemples. Ce dernier chapitre va notamment détailler différentes méthodes de filtrage : d'un filtrage linéaire d'une image jusqu'au filtrage directionnel d'un champ de fODF.

6.1 Image

Dans le domaine du traitement d'images, les recherches ont pour but d'augmenter la qualité des images ou bien l'extraction de différentes caractéristiques telles que les contours, les textures, les coins ou les points de selle.

Linéaire Les filtres de propagation linéaire, tels que le filtre moyenneur ou le filtre gaussien isotropique, sont des moyens simples et rapides de réduire le bruit et toutes les variations rapides d'un signal numérique. Plus spécifiquement, les filtres passe-bas réduisent le bruit généralement situé dans les hautes fréquences d'un signal ou d'une image. Ces techniques linéaires sont souvent représentées dans le domaine fréquentiel puisqu'elles sont employées pour filtrer une bande de fréquences [Linden-

baum et al., 1994]. Bien que ces filtres linéaires aient l'avantage d'être applicables par une simple convolution dans le domaine spatial ou par un masque fréquentiel, les filtres passe-bas ont toutefois tendance à rendre flous les contours nets. En effet, ces derniers atténuent les variations entre deux positions adjacentes qui se retrouvent également dans les hautes fréquences. De plus, le gradient et le laplacien sur un domaine discret peuvent être calculés à l'aide d'un filtre linéaire. Cette méthode des différences finies est exploitée pour l'analyse numérique d'équations aux dérivées partielles (EDP) [Mathews, 1992; S H, 2012]. Par exemple, une application itérative du laplacien discret ou d'un filtre gaussien est équivalent à une discrétisation de l'équation de diffusion de la chaleur.

Non-linéaire Afin de diminuer l'effet du bruit, sans pour autant rendre les contours imprécis, de nombreuses approches non-linéaires ont été proposées : la diffusion anisotropique [Perona et Malik, 1990], le filtrage bilatéral [Tomasi et Manduchi, 1998], la minimisation de la variation totale [Rudin et al., 1992] et la régularisation de la courbure moyenne locale [El-Fallah et Ford, 1994]. Ces méthodes consistent à pondérer le lissage pour chacun des voisins à partir d'une mesure de similarité ou de distance locale. Pour une image en niveau de gris, cette distance entre les intensités est souvent calculée avec la distance euclidienne (L2) ou la norme du gradient (équivalent à une distance L1). Ce type de filtrage augmente la cohérence locale seulement pour les régions homogènes. En d'autre termes, plus les voisins sont différents moins le lissage effectué entre eux sera important.

À noter qu'il est possible d'obtenir un effet similaire en augmentant la dimensionnalité du domaine, et ce, même avec un filtre dit *linéaire* (ou *isotropique*). En effet, si l'intensité d'une image en niveau de gris est représentée par une hauteur (dans une nouvelle dimension), la distance euclidienne entre deux voisins devient intrinsèquement liée à la différence de hauteur. Néanmoins, il est généralement plus difficile de travailler sur ce type de grille non uniforme similaire à un maillage. C'est pourquoi plusieurs méthodes récentes utilisent une adaptation locale de la configuration des voisins (« *stencil* ») pour reproduire cette non-linéarité locale [Citti et al., 2016; Gong et Sbalzarini, 2017].

6.2 Surface

Par la suite, plusieurs de ces méthodes de traitement d’images ont été adaptées pour être appliquées sur un maillage géométrique. Pour ce faire, plusieurs opérateurs de dérivées discrètes ont dû être généralisés [Desbrun et al., 1999; Meyer et al., 2003; Wardetzky et al., 2007].

Le « *surface flow* » présenté dans le premier article (chapitre 3) découle de ces opérateurs généralisés sur un maillage triangulaire. Pour un maillage donné, il est possible de calculer la matrice laplacienne à partir d’une matrice d’adjacence et d’une mesure de distance (ou angle). Cette matrice laplacienne nous permet ensuite de calculer interactivement un flot de courbure moyenne [Desbrun et al., 1999; Meyer et al., 2003; Pinkall et Polthier, 1993]. En premier lieu, ce flot déplace tous les points de la surface dans la direction de leur normale. En second lieu, la vitesse du mouvement à chacun de ces points est proportionnelle à leur courbure moyenne locale. Par ailleurs, ce flot de courbure moyenne génère des singularités, c’est-à-dire des endroits où la dérivée n’est plus continue, caractérisés par une aire nulle. Pour cette raison, ce flot de courbure moyenne fut modifié afin d’éviter la formation de singularités. Cette variante nommée « *mass-stiffness flow* » impose une densité et une rigidité à chaque arête [Kazhdan et al., 2012]. Cette pondération est calculée à partir de l’aire des triangles adjacents. Le calcul des dérivées discrètes et l’implémentation du « *surface flow* » sont détaillés dans mon mémoire [St-Onge, 2016].

6.3 Champ vectoriel

Le champ vectoriel est une représentation qui se rapproche un peu plus de l’espace de diffusion. Ce champ de vecteurs est couramment employé pour représenter la direction et l’intensité (vitesse) d’un fluide en mouvement à différentes positions. Dans le domaine de l’IRMd, la direction principale de diffusion à chacun des voxels peut être vue comme un vecteur. Comparativement au modèle du tenseur, cette représentation vectorielle est plus simple et plus facile à illustrer puisqu’elle n’inclut pas la mesure de dispersion de la diffusion.

Pour régulariser un champ vectoriel de façon anisotropique, il n'est pas nécessaire d'appliquer une fonction non-linéaire sur celui-ci. Comme décrit précédemment pour l'image, la métrique de distance (entre deux positions) peut être modifiée afin d'inclure l'orientation dans l'équation. La figure 6.1 illustre ce filtrage *anisotropique* grâce à l'augmentation de dimensionnalité. Celui-ci est adapté à une variété de dimension 2 dans un espace à 4 dimensions. Le calcul de distance et la pondération pour ce lissage sont calculés à partir de la matrice laplacienne, comme effectué pour le maillage triangulaire. On peut remarquer que le filtrage 2D moyenne ensemble les directions orthogonales (coin haut gauche) et les directions opposées (près du centre), ce qui augmente l'erreur (vecteur rouge). En revanche, pondérer la distance au voisin avec la position et l'orientation (4D) diminue ces effets [Meyer et al., 2003].

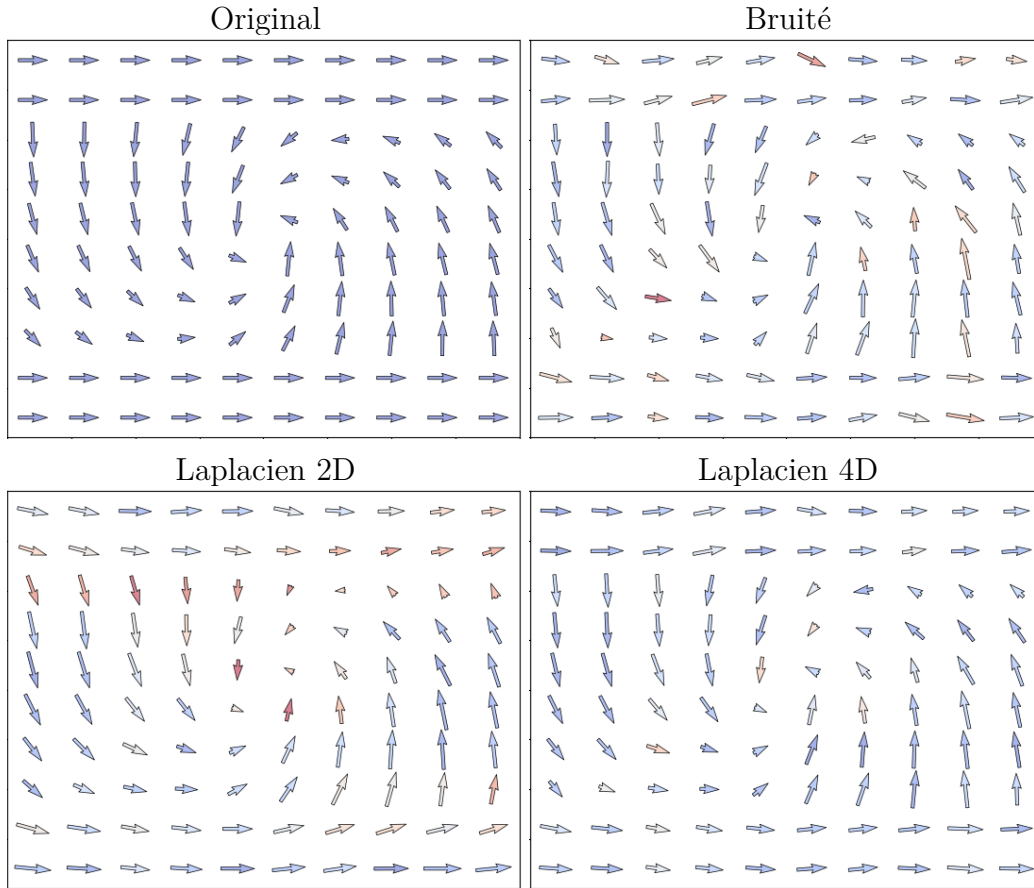


Figure 6.1 – Filtrage d'un champ vectoriel avec une matrice laplacienne 2D et 4D.

6.4. CHAMP DE TENSEURS

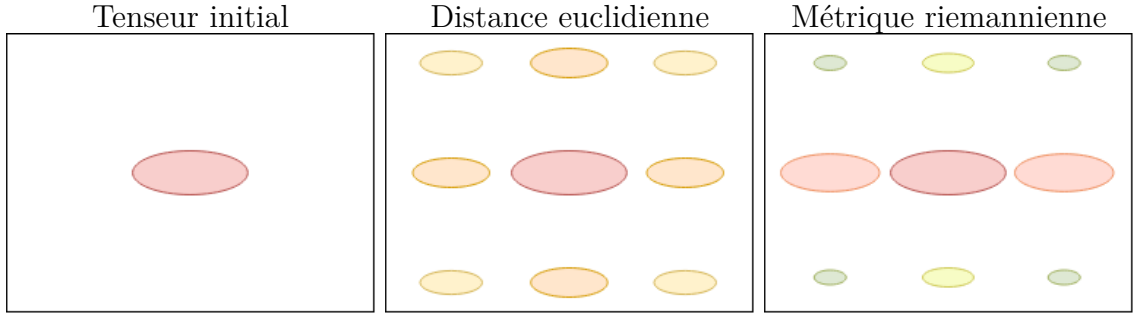


Figure 6.2 – Filtrage d’un champ de tenseur avec une distance euclidienne ou une métrique riemannienne.

6.4 Champ de tenseurs

Une approche similaire peut être employée pour débruiter un champ de tenseurs. La figure 6.2 illustre cette régularisation spatiale sur un champ de tenseurs. Le second schéma est un filtrage linéaire qui réplique le tenseur initial pour tous ses voisins, pondérés par la distance euclidienne. Le dernier est une version non-linéaire qui propage le tenseur selon son orientation. Cette méthode varie localement la distance de chacun des voisins selon la métrique riemannienne engendrée par le tenseur. De ce fait, plusieurs méthodes de régularisation non-linéaire ont été proposées pour les champs de tenseurs [Baust et al., 2016; Hamarneh et Hradsky, 2007; Tschumperle et Deriche, 2001]. Certains de ces filtrages utilisent une mesure de similarité adaptée au DTI alors que d’autres exploitent le calcul de la distance engendrée par une métrique riemannienne basée sur la forme des tenseurs.

Une application d’un filtrage non-linéaire (bilatéral) sur un champ de multi-tenseurs est détaillée dans l’annexe A. Cette approche est comparable aux régularisations proposées par Sotiropoulos et al. [2008] et Pasternak et al. [2008], sans toutefois être limitée par le nombre de tenseurs dans un voxel. Pour être appliqué sur un champ de multi-tenseurs, ce filtrage bilatéral intègre une procédure de Taquet et al. [2013] afin d’associer les tenseurs similaires. De plus, une mesure de similarité et une méthode d’interpolation adaptées pour les tenseurs de diffusion furent employées afin de ne pas les déformer [Collard et al., 2014]. Cette interpolation non-linéaire permet de mieux combiner des tenseurs sans perdre leurs caractéristiques de diffusion (figure 6.3).

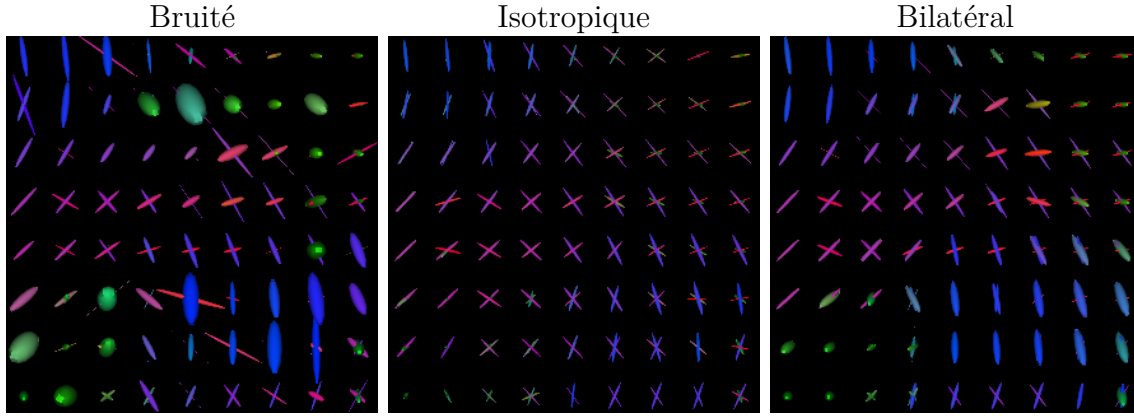


Figure 6.3 – Filtrage appliqué sur un champ de multi-tenseurs bruité avec l'aide d'un moyennage isotropique et d'un filtrage non-linéaire (bilatéral).

6.5 Champ d'orientations

Comme pour le vecteur, qui est une simplification du tenseur, le tenseur de diffusion ne modélise pas la complexité d'une fonction de distribution des orientations (ODF ou fODF). En effet, le DTI ne peut pas représenter la structure locale de croisement de fibres (voir figure 1.2 dans la section sur les [modèles locaux](#)). Chaque position ($\mathbf{x} \in \mathbb{R}^3$) de ce champ d'orientations comporte une fonction sphérique (SF), souvent modélisée par une ODF ou une fODF. Pour l'IRMd, cette SF représente une intensité de diffusion à chacune des orientations de la sphère ($\mathbf{n} \in \mathcal{S}^2$).

6.5.1 Représentation mathématique

Les approches qui en découlent sont mathématiquement beaucoup plus complexes, puisqu'elles sortent du cadre des analyses classiques de la géométrie euclidienne et riemannienne. Une façon de le visualiser serait de filtrer (ou propager l'énergie pour une EDP) avec une métrique de distance différente pour chacune des orientations sur la sphère. Par conséquent, cette métrique locale va varier en fonction de la position et de l'orientation courante. Pour avoir une représentation continue d'un champ d'orientations, il faut le plonger dans un espace de dimension supérieure. Pour un champ d'orientations dans un domaine à trois dimensions spatiales (\mathbb{R}^3), il s'agit d'ajouter un domaine angulaire/directionnel décrit par une sphère (\mathcal{S}^2). L'espace résultant

6.5. CHAMP D'ORIENTATIONS

$(\mathbb{R}^3 \times \mathcal{S}^2)$ a donc 5 dimensions $F(\mathbf{x}, \mathbf{n}) \rightarrow \mathbb{R}_+$, tel que $\mathbf{x} \in \mathbb{R}^3, \mathbf{n} \in \mathcal{S}^2$. Toutefois, pour un champ d'orientations de diffusion (ODF ou fODF) les deux domaines $(\mathbb{R}^3$ et $\mathcal{S}^2)$ ne sont pas indépendants, contrairement à la notation $\mathbb{R}^3 \times \mathcal{S}^2$, puisque qu'une orientation de diffusion sur la sphère représente cette même direction dans l'espace spatial. Autrement dit, une diffusion dans la direction de l'axe longitudinal ($\mathbf{n} = [0, 0, 1]$) indique un déplacement le long de ce même axe dans le domaine spatial (\vec{e}_z). C'est pourquoi trouver une façon de représenter mathématiquement cette interaction est primordial.

6.5.2 Filtrage directionnel avec SE(3)

Pour ce faire, [Duits et Franken \[2011\]](#) ont proposé d'utiliser l'espace des rototranslations à 3 dimensions afin d'imbriquer ces deux espaces. Cet espace est aussi nommé *groupe spécial euclidien*, dénoté $SE(3)$, dans la théorie des groupes de Lie. Cette représentation continue d'un champ d'orientations, noté $\mathbb{R}^3 \rtimes \mathcal{S}^2$, permet d'adapter les EDP de certains filtres linéaires et non-linéaires avec la dérivée invariante à gauche [[Duits et al., 2018](#); [Jensen et al., 2005](#); [Portegies et Duits, 2017](#); [Portegies et al., 2015](#)]. Afin de simplifier, dans l'espace où la position et l'orientation seraient indépendante $(\mathbb{R}^3 \times \mathcal{S}^2)$ l'opérateur de Laplace serait décrit par : $\nabla^2 F(\mathbf{x}, \mathbf{n}) = \nabla_{\mathbb{R}^3}^2 F(\mathbf{x}, \mathbf{n}) + \nabla_{\mathcal{S}^2}^2 F(\mathbf{x}, \mathbf{n})$. Alors que dans l'espace lié $(\mathbb{R}^3 \rtimes \mathcal{S}^2)$ il est défini par : $\nabla_{sr}^2 F(\mathbf{x}, \mathbf{n}) = (\mathbf{n} \cdot \nabla_{\mathbb{R}^3})^2 F(\mathbf{x}, \mathbf{n}) + \nabla_{\mathcal{S}^2}^2 F(\mathbf{x}, \mathbf{n})$. Dans cette formulation, la position \mathbf{x} est un vecteur à 3 coordonnées $[x, y, z]$ et la direction \mathbf{n} est un vecteur de direction $[n_x, n_y, n_z]$ de norme unitaire ($\|\mathbf{n}\|_2 = 1$).

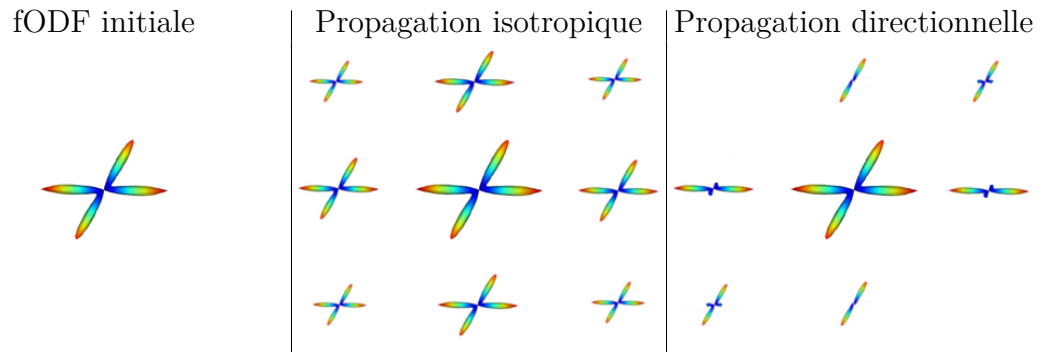


Figure 6.4 – Filtrage d'un champ de fODF avec ou sans propagation directionnelle.

La figure 6.4 dépeint les avantages de ce filtrage directionnel. Au lieu de propager les fODF dans toutes les directions du voisinage, ce filtrage directionnel permet de les lisser le long de chacune des orientations. Ce rehaussement directionnel pour les ODF ou fODF est détaillé dans l'article de [Portegies et Duits, 2017; Portegies et al., 2015]. Avec l'ajout de pondérations non-linéaires, ce lissage est appliqué le long d'une direction seulement si l'intensité de diffusion du voxel voisin est similaire pour cette même direction. Les résultats d'un tel filtre directionnel non-linéaire sont illustrés dans la figure 6.5 et présentés avec plus de détails dans l'annexe B.

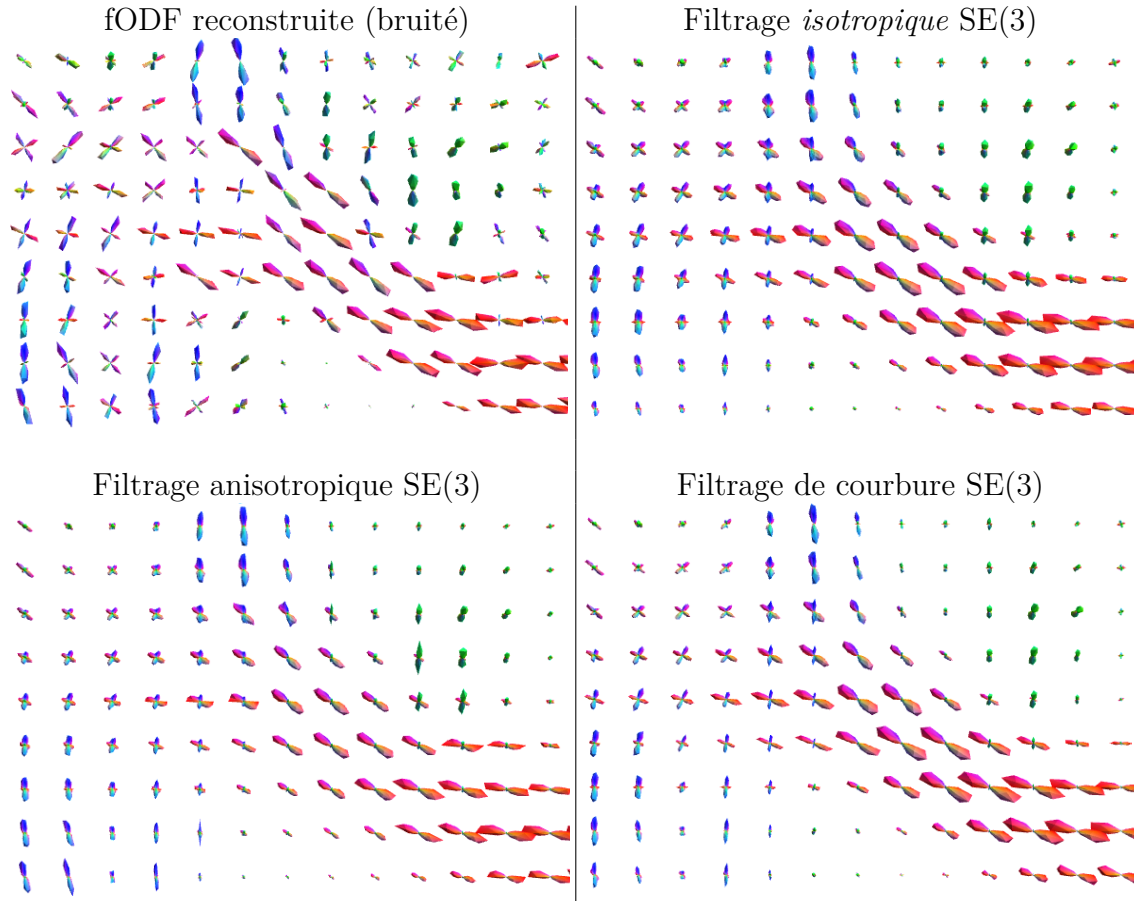


Figure 6.5 – Filtrage d'un champ de fODF sur des données réelles (*in vivo*) avec un filtrage directionnel dans SE(3) [Smets et al., 2020; St-Onge et al., 2019].

6.5. CHAMP D'ORIENTATIONS

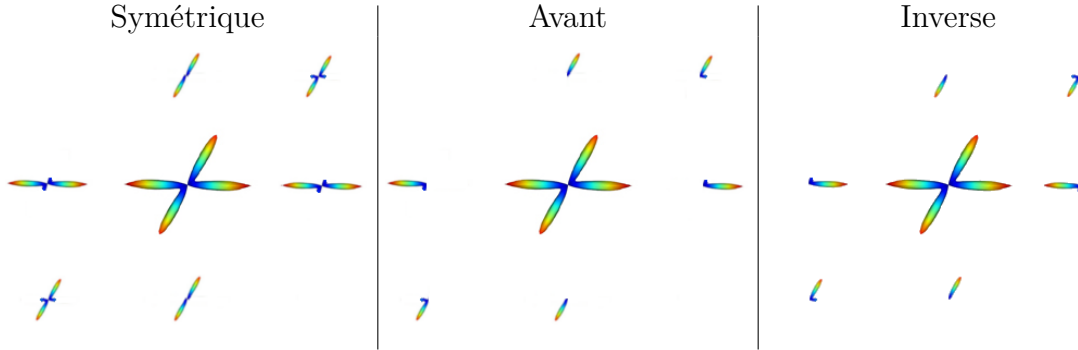


Figure 6.6 – Adaptation asymétrique d'un filtrage directionnel appliqué sur un champ de fODF, avec propagation avant ou inverse.

6.5.3 Filtrage asymétrique

Ce filtrage directionnel nous permet également d'appliquer un filtrage asymétrique sur un champ d'orientations [Portegies et Duits, 2017]. Cette adaptation asymétrique est illustrée dans la figure 6.6. Toutefois, il serait difficile de générer des fODF asymétriques uniquement de cette façon, puisque le signal obtenu par l'IRMd est symétrique. En revanche, cette adaptation avec l'aide d'une base d'harmoniques sphériques complète permettrait de régulariser un champ de fODF asymétriques déjà reconstruit [Bastiani et al., 2017; Feng et He, 2020; Karayumak et al., 2018; Wu et al., 2020]. Cela serait particulièrement pratique lorsqu'il y a une forte dispersion des orientations principales, principalement sous le cortex. Lors de l'algorithme de tractographie, la représentation avec $SE(3)$ pourrait être empruntée pour calculer une interpolation directionnelle de fODF asymétrique. D'ailleurs, il est possible d'estimer une distribution non-symétrique avec l'aide d'une reconstruction asymétrique combiné à un filtrage directionnel, et ce même si le signal observé par l'IRMd est insensible à cette asymétrie.

6.5.4 Filtrage par exemple

D'autres approches ont été suggérées pour régulariser les fODF à l'aide d'exemples de trajectoires. Ces méthodes estiment d'abord une distribution des orientations d'un tractogramme (TOD) à chaque voxel. D'une part, ce tractogramme peut être calculé sur l'ensemble du cerveau et par la suite amélioré en aiguissant les fODF de façon

itérative [Dhollander et al., 2014; Feng et He, 2020]. D'autre part, le tractogramme donné pour calculer les TOD peut venir d'un atlas de faisceaux [Rheault et al., 2019]. Cet algorithme, nommé *Bundle Specific Tractography*, filtre les fODF et guide la tractographie à reconstruire chaque faisceau donné en exemple. Pour chaque faisceau à reconstruire, un histogramme des orientations est calculé à chacune des positions. Cet histogramme est estimé à partir d'un exemple du faisceau obtenu d'un atlas anatomique de la matière blanche. Cette méthode de filtrage par exemple est présentée à la figure 6.7 pour trois faisceaux : le faisceau arqué (AF), le corps calleux (CC) et le faisceau cortico-spinal (CST).

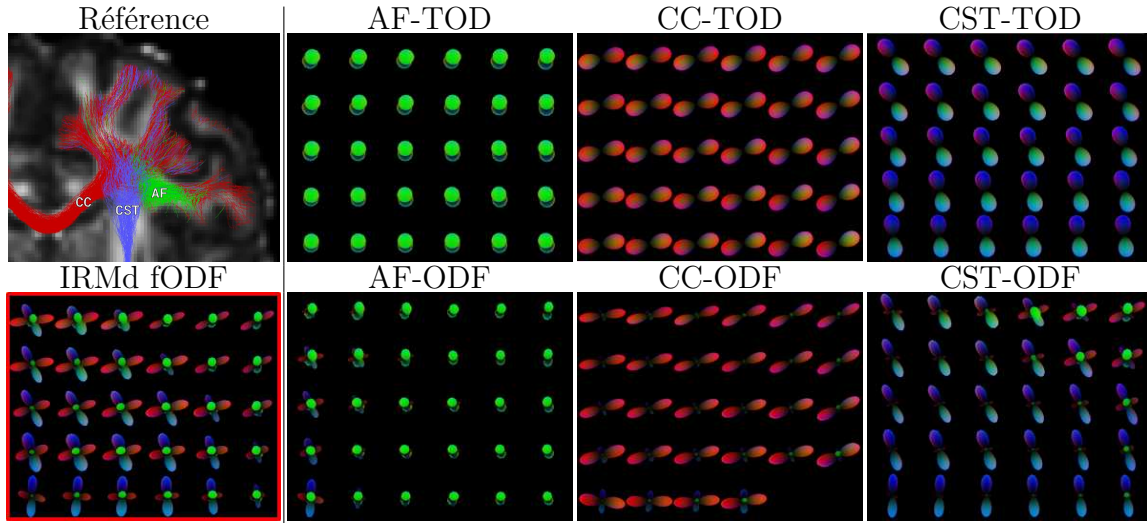


Figure 6.7 – Rehaussement des orientations locales (ODF) à partir de référence (TOD), employé par le *Bundle specific tractography* [Rheault et al., 2017b].

On ne mordra jamais assez dans son propre cerveau

TRISTAN TZARA

Conclusion

L'imagerie par résonance magnétique de diffusion permet d'estimer la connectivité structurelle du cerveau et d'analyser son architecture. Plusieurs limitations de la reconstruction par tractographie peuvent être contournées avec l'aide d'a priori anatomiques et de modèles géométriques. En effet, l'utilisation des surfaces corticales et de la représentation par maillage permettent non seulement d'augmenter la précision de l'IRM de diffusion et de la tractographie, mais aussi de faciliter l'intégration des connaissances anatomiques et de mieux distribuer les points initiaux. Cette intégration basée sur la modélisation corticale réduit certains biais des points terminaux. Essentiellement, réduire les biais des points terminaux de la tractographie est indispensable pour perfectionner l'analyse du connectome.

Ainsi, le *Surface-Enhanced Tractography*, une combinaison d'un flot mathématique (« *surface flow* ») et de surfaces corticales, augmente la précision de la reconstruction près des gyri. Cette projection des « *streamlines* » le long du cortex facilite l'estimation des connexions de la matière blanche.

Après l'analyse exhaustive des biais corticaux et de leurs effets sur la matrice de connectivité, le « *seeding* » adaptatif limite l'effet de ceux-ci et par le fait même améliore la précision de la reconstruction. De plus, l'initialisation dynamique des « *streamlines* » permet de mieux recouvrir la surface du cortex de points terminaux, ce qui est essentiel pour bien reconstruire la carte de connectivité. Cette approche, plus versatile, permet de reconstruire certaines régions ciblées du connectome, généralement déterminées à partir de connaissances anatomiques ou simplement de régions d'activations fonctionnelles.

CONCLUSION

D’une part, l’application de la méthode développée sur différentes bases de données contribuera à une meilleure connaissance du développement et du fonctionnement cérébral [Al-Sharif et al., 2020; Innocenti et al., 2019]. Ces analyses sur la connectivité structurelle nous permettent de mieux comprendre la complexité de l’architecture cérébrale. D’autre part, l’intégration de cartes de connectivité structurelle avec des mesures corticales permet également d’améliorer la précision de la prédiction ou la classification de groupes pathologiques [Essemlali et al., 2020; Zhang et al., 2018]. En effet, avec l’aide de cartes de connectivité structurelle, il est possible de discerner les personnes atteintes de la maladie d’Alzheimer avec un taux de prédiction de 91%. L’approche proposée permet également d’inférer quelles sont les régions les plus importantes lors de cette classification. Les résultats obtenus appuient plusieurs recherches antérieures sur la maladie d’Alzheimer.

De plus, l’utilisation d’un rehaussement adapté à l’espace de diffusion nous permet de diminuer le bruit et d’augmenter la cohérence locale. La représentation d’un champ d’orientation avec l’aide du groupe spécial euclidien, renforce davantage cette continuité directionnelle (spatiale et angulaire). Initialement, nous avions pour but d’employer cet espace des rotations afin de pondérer le flot de courbure moyenne à partir des orientations de diffusion. Cette idée fut impossible à réaliser puisque les outils mathématiques nécessaires à la propagation d’un maillage avec $SE(3)$ ne sont pas encore développés. Néanmoins, nous avons remarqué qu’il était possible de construire une équation aux dérivées partielles pour rehausser les fODF avec l’aide d’un filtre de courbure moyenne [Smets et al., 2020; St-Onge et al., 2019]. En plus d’avoir la propriété d’invariance d’échelle, ce filtre non-linéaire ne requiert aucun paramètre d’ajustement. Tout compte fait, ce filtre de courbure moyenne, implémenté avec une mesure de distance adaptée basée sur $SE(3)$, facilite la reconstruction de la connectivité cérébrale.

Dans l’ensemble, les améliorations proposées permettront d’augmenter la précision des analyses du connectome. Toutefois, la validation anatomique de ces modèles reste un enjeu important pour l’étude de la connectivité cérébrale [Girard et al., 2020; Maier-Hein et al., 2017]. La combinaison des surfaces corticales, et autres mesures

CONCLUSION

de la matière grise, à l'ensemble des analyses de la matière blanche par l'IRMd a un impact important pour les recherches multimodales sur la connectivité cérébrale. Dans le domaine des neurosciences, le développement d'outils fiables et non biaisés est primordial pour la compréhension, la prévention, le diagnostic et le traitement de nombreuses maladies cérébrales.

Perspectives de recherche

Modélisation mathématique Dans le domaine de la recherche en IRMd, une meilleure estimation des propriétés de la microstructure est un des objectifs, c'est pourquoi l'amélioration des modèles locaux reste un enjeu crucial. En effet, pour ces modèles l'augmentation de la précision angulaire à partir d'a priori anatomiques est une étape critique pour la reconstruction d'une carte de connectivité [Cottaar et al., 2020; Jeurissen et al., 2014; St-Onge et al., 2018; Wu et al., 2020]. Il est également nécessaire pour l'avancement du domaine que ces modèles puissent être validés à partir d'études histologiques. Pour finir, un accès à des données plus complètes sur la croissance corticale du cerveau humain permettrait de parfaire les modélisations géométriques de l'expansion corticale ainsi que de la structure sous-jacente des axones [Tallinen et al., 2016; Waehnert et al., 2014].

Représentation avec $SE(3)$ Un des avantages de la représentation de l'espace de diffusion par un espace de positions et d'orientations, tel que $SE(3)$, est une meilleure séparation de deux trajectoires qui se croisent sans entièrement dissocier la continuité spatiale et angulaire. De manière similaire à la reconstruction locale d'une triangulation de Delaunay (diagramme de Voronoï), les recherches de Mirebeau [2014] permettent de calculer les « *stencil* » dans cet espace hautement anisotrope. Ainsi, ces schémas numériques permettent de résoudre le problème du plus court chemin dans cet espace des rotations. Par conséquent, ce type de représentation géométrique permettrait d'améliorer plusieurs algorithmes de régularisation ou de débruitage angulaire grâce à une mesure de distance mieux adaptée à l'espace de diffusion. Avec l'avancement de ce domaine, peut-être serait-il possible de modéliser la propagation d'une surface ou d'une variété différentiable dans cette espace fortement anisotrope.

Apprentissage automatique À l’heure actuelle, les méthodes par apprentissage automatique (« *machine learning* ») sont de plus en plus populaires pour classifier des données à haute complexité. Comme discuté dans le chapitre 5, ce type d’approche permet de distinguer différents groupes de sujets. Pour chacun d’entre eux, il est également possible d’identifier autant les régions que les connexions critiques associées.

Plus récemment, plusieurs approches exploitant un réseau de neurones artificiels à convolution ont été adaptées pour des graphes, des maillages ou d’autres domaines géométriques complexes [Bekkers et al., 2018; Bronstein et al., 2017]. Ces approches géométriques permettraient d’effectuer une prédiction à partir de mesures de connectivité (ou de diffusion) directement sur le cortex, sans avoir à passer par une représentation matricielle. Parallèlement, l’intégration d’une convolution géométrique pourrait également perfectionner les algorithmes d’apprentissage profond en tractographie [Benou et Raviv, 2019; Lin et al., 2019; Poulin et al., 2017].

Collaborations & Contributions

Au cours de mon doctorat, j’ai participé à plusieurs recherches et collaborations qui m’ont permis non seulement de progresser dans mon cheminement, mais aussi de contribuer au développement de la science et de l’imagerie médicale.

- Une première contribution a été apportée au projet de science ouverte consistant à analyser le développement normal du cerveau chez l’enfant, grâce à l’utilisation d’une grande base de données d’imagerie médicale pédiatrique *Pediatric Imaging, Neurocognition, and Genetics* (PING). Le traitement et l’incorporation de mesures de tractométrie et d’interconnectivité directement sur le maillage du cortex constituent un apport majeur de mes travaux aux analyses corticales de Noor Al-Sharif, candidate au doctorat. Cette amélioration permettra de faire des analyses conjointes entre les métriques de la matière grise et celles de la matière blanche [Al-Sharif et al., 2020].
- L’intégration de SET et du calcul des points finaux directement sur les surfaces corticales ont permis au Pr Zhengwu la reconstruction et l’analyse d’un connec-

CONCLUSION

tome continue. L'avancement de ces méthodes ayant comme référentiel le cortex (« *surface-based* ») élimine la nécessité d'une parcellisation corticale [Cole et al., 2020].

- Sous la supervision du professeur Remco Duits, de l'Université de technologie d'Eindhoven (TU/e), nous avons adapté un filtre de courbure moyenne dans l'espace positionnel et orientationnel en deux et trois dimensions. J'ai spécifiquement contribué à l'implémentation tridimensionnelle et à son application sur des images de diffusion [Smets et al., 2020]. Cette collaboration n'aurait pas été possible sans l'aide de Pr Rachid Deriche dans la compréhension de la méthode du « *Fast Marching* » et des surfaces de niveau.
- Parallèlement, j'ai appliqué ma méthode SET sur une image très haute résolution du cerveau d'un primate obtenu au laboratoire du Pr T.B. Dyrby, ce qui a permis au Pr G.M. Innocenti et à Gabriel Girard Ph.D. d'effectuer une analyse complexe de la structure anatomique et la comparer aux méthodes de reconstruction par tractographie [Girard et al., 2020; Innocenti et al., 2019].
- Dans le laboratoire, j'ai travaillé conjointement avec François Rheault Ph.D., afin d'améliorer la tractographie spécifique à certains faisceaux anatomiques. Le *bundle-specific tractography* (BST) permet de mieux reconstruire un faisceau à l'aide d'un patron (« *template* ») [Rheault et al., 2017b]. Cette idée d'améliorer la reconstruction de certains faisceaux à l'aide d'exemples s'adapte également très bien au « *machine learning* », et a été réalisée par Philippe Poulin, candidat au doctorat [Poulin et al., 2018].
- En dernier lieu, j'ai participé à l'implémentation et à l'optimisation des modélisations du chercheur Benoit Scherrer Ph.D. et Pr Simon Warfield au Boston Children's Hospital - Harvard Medical School. Ceci m'a permis d'apprendre beaucoup sur la construction de modèles locaux de diffusion.

Articles de journaux

Premier auteur :

- [Soumis] **St-Onge, E.**, Al-Sharif, N., Girard, G., Theaud, G. and Descoteaux, M., 2020, Cortical surfaces integration with tractography for structural connectivity analysis.
- [Soumis] Al-Sharif, N.*, **St-Onge, E.***, Theaud, G., Evan, A.C. and Descoteaux, M., 2020, Processing the diffusion-weighted magnetic resonance imaging of the PING dataset.
- **St-Onge, E.**, Daducci, A., Girard, G. and Descoteaux, M., 2018. Surface-enhanced tractography (SET). *NeuroImage*, 169, pp.524-539.

Co-auteur :

- Girard, G., Caminiti, R., Battaglia-Mayer, A., **St-Onge, E.**, Ambrosen, K.S., Eskildsen, S.F., Krug, K., Dyrby, T.B., Descoteaux, M., Thiran, J.P. and Innocenti, G.M., 2020. On the cortical connectivity in the macaque brain : A comparison of diffusion tractography and histological tracing data. *NeuroImage*, 221, p.117201.
- Smets, B.M., Portegies, J., **St-Onge, E.** and Duits, R., 2020. Total Variation and Mean Curvature PDEs on the Homogeneous Space of Positions and Orientations. *Journal of Mathematical Imaging and Vision*, pp.1-26.
- Rheault, F., Poulin, P., Caron, A.V., **St-Onge, E.** and Descoteaux, M., 2020. Common misconceptions, hidden biases and modern challenges of dMRI tractography. *Journal of Neural Engineering*, 17(1), p.011001.
- Cole, M., Murray, K.D., **St-Onge, E.**, Risk, B., Zhong, J., Schifitto, G., Descoteaux, M. and Zhang, Z., 2020. Surface-Based Connectivity Integration. *bioRxiv*.
- Innocenti, G.M., Dyrby, T.B., Girard, G., **St-Onge, E.**, Thiran, J.P., Daducci, A. and Descoteaux, M., 2019. Topological principles and developmental algorithms might refine diffusion tractography. *Brain Structure and Function*, 224(1), pp.1-8.
- Rheault, F., **St-Onge, E.**, Sidhu, J., Maier-Hein, K., Tzourio-Mazoyer, N., Petit, L. and Descoteaux, M., 2019. Bundle-specific tractography with incorporated anatomical and orientational priors. *NeuroImage*, 186, pp.382-398.

CONCLUSION

Articles de conférences

Co-premier auteur :

- Essemli, A.*, **St-Onge, E.***, Descoteaux, M. and Jodoin, P.M., 2020, September. Understanding Alzheimer disease's structural connectivity through explainable AI. In Medical Imaging with Deep Learning. PMLR, pp. 217-229.
- Rheault, F.*, **St-Onge, E.***, Sidhu, J., Chenot, Q., Petit, L. and Descoteaux, M., 2018. Bundle-specific tractography. In Computational Diffusion MRI. Springer, pp. 129-139.

Co-auteur :

- Duits, R., **St-Onge, E.**, Portegies, J. and Smets, B., 2019, June. Total variation and mean curvature PDEs on the space of positions and orientations. In International Conference on Scale Space and Variational Methods in Computer Vision. Springer, pp. 211-223.
- Scherrer, B., Taquet, M., Schwartzman, A., **St-Onge, E.**, Rensonnet, G., Prabhu, S.P. and Warfield, S.K., 2017, June. Decoupling axial and radial tissue heterogeneity in diffusion compartment imaging. In International Conference on Information Processing in Medical Imaging. Springer, pp. 440-452.

Résumé de conférences

Premier auteur :

- **St-Onge, E.**, Al-Sharif, N., Girard, G. and Descoteaux, M., 2020. Surface integration for improved coverage in structural connectivity analysis. Organization for Human Brain Mapping (OHBM).
- **St-Onge, E.**, Meesters, S., Bekkers, E.J., Descoteaux, M., Duits, R., 2019. HARDI denoising with mean-curvature enhancement PDE on SE(3). International symposium for magnetic resonance in medicine (ISMRM).
- **St-Onge, E.** and Descoteaux, M., 2018. Reducing tractogram endpoint biases

with surface-enhanced tractography. International symposium for magnetic resonance in medicine (ISMRM).

- **St-Onge, E.**, Scherrer, B., Taquet, M., Warfield, S.K., 2017. Multi-tensor Filtering based on Expectation-Maximization Framework. International symposium for magnetic resonance in medicine (ISMRM).
- **St-Onge, E.**, Girard, G., Whittingstall, K. and Descoteaux, M., 2015. Surface tracking from the cortical mesh complements diffusion MRI fiber tracking near the cortex. International symposium for magnetic resonance in medicine (ISMRM).

Co-auteur :

- Cole, M., Murray, K.D., **St-Onge, E.**, Risk, B., Descoteaux, M., Zhong, J., Schifitto, G. and Zhang, Z., 2020. A Parcellation-Free Framework for Structural and Functional Connectivity Integration. Organization for Human Brain Mapping (OHBM).
- Girard, G., Caminiti, R., Battaglia-Mayer, A., **St-Onge, E.**, Ambrosen, K.S., Eskildsen, S.F., Krug, K., Dyrby, T.B., Descoteaux, M., Thiran, J.P. and Innocenti, G.M., 2020. On the predictive power of tractography for the cortical connectivity of the macaque brain. Organization for Human Brain Mapping (OHBM).
- Al-Sharif, N., **St-Onge, E.**, Vogel, J., Theaud, G., Evans, E., and Descoteaux, M., 2020. Surface integration for connectome analysis in age prediction. Organization for Human Brain Mapping (OHBM).
- Caminiti, R., Battaglia-Mayer, A., Girard, G., **St-Onge, E.**, S Ambrosen, K., F Eskildsen, S., Krug, K., B Dyrby, T., Descoteaux, M. and Innocenti, G., 2019. On the intrahemispheric connectivity of the monkey : a diffusion tractography and tract tracing analysis. International symposium for magnetic resonance in medicine (ISMRM).
- Grenier, G., **St-Onge, E.** and Descoteaux, M., 2019. A surface-based shape analysis of the human corticospinal tract. International symposium for magnetic resonance in medicine (ISMRM).
- Garyfallidis, E., Côté, M., Chandio, B., Fadnavis, S., Guaje, J., Aggarwal, R., **St-Onge, E.**, Juneja, K., Koudoro, S. and Reagan, D., 2019. DIPY Horizon : fast,

CONCLUSION

modular, unified and adaptive visualization. International symposium for magnetic resonance in medicine (ISMRM).

- Poulin, P., Rheault, F., **St-Onge, E.**, Jodoin, P.M. and Descoteaux, M., 2018. Bundle-Wise Deep Tracker : Learning to track bundle-specific streamline paths. International symposium for magnetic resonance in medicine (ISMRM).
- Rheault, F., **St-Onge, E.**, Chenot, Q., Petit, L. and Descoteaux, M., 2018. Bundle-specific tractography using voxel-wise orientation priors. International symposium for magnetic resonance in medicine (ISMRM).

Article en accès ouvert

- **St-Onge, E.**, Scherrer, B. and Warfield, S.K., 2017. Efficient multithreading for manycore processor : Multidimensional domain decomposition using Intel TBB. Insight Journal.

CONCLUSION

Annexe A

Filtrage non-linéaire de multi-tenseurs (ISMRM 2017)

Résumé

Cette recherche présente l'application d'un filtrage non-linéaire sur un champ de multi-tenseurs de diffusion. Ce filtrage permet d'augmenter la cohérence locale tout en préservant les contours nets ainsi que l'orientation des tenseurs. L'approche proposée regroupe d'abord les tenseurs voisins dans ce champ de multi-tenseurs grâce à un algorithme Espérance-Maximisation (EM). Une fois que les tenseurs similaires sont regroupés, un filtrage bilatéral adapté aux tenseurs de diffusion est ensuite appliqué.

Commentaire

Cette annexe détaille l'implémentation de ce filtrage non-linéaire de multi-tenseurs pour le chapitre 6. Ce résumé a été soumis et accepté à la conférence *International Society for Magnetic Resonance in Medicine 2017*.

Multi-tensor Filtering based on Expectation-Maximization Framework

Etienne St-Onge, Benoit Scherrer, Maxime Taquet, Simon Warfield
Boston Children's Hospital - Harvard Medical School, United States

Synopsis

In this abstract, we introduce a new multi-tensor regularization and denoising technique based on Expectation-Maximization framework. To reduce filtering blurring effect and preserve sharp edges, we incorporated anisotropic regularization weight to the framework. We also utilize a tensor similarity metric, made from a quaternion representation, to improve the regularization and preserve tensor characteristics. Finally, we evaluate and compare filtering methods using a diffusion MRI synthetic phantom and in-vivo acquisition.

Introduction

Several tensor regularization and filtering methods have been proposed to increase the spatial consistency of Diffusion Tensor Image (DTI) [Baust et al., 2016; Hamarneh et Hradsky, 2007; Tschumperle et Deriche, 2001]. However, these methods are limited to a single tensor field. Moreover, DTI is unable to represent crossing regions, known to occur in 60% to 90% of white matter [Jeurissen et al., 2013; Vos et al., 2012].

Diffusion Compartment Imaging (DCI) models have been proposed to overcome the single tensor representation limitation, and better characterize the brain microstructure (NODDI [Zhang et al., 2012], CHARMED [Assaf et Bassar, 2005], DIAMOND [Scherrer et al., 2013]...). Among them, DCI models, such as the multi-tensor model or DIAMOND, produce multi-tensor fields to represent each fascicle in each voxel. Although, these approaches involve complex optimization procedures and are highly sensitive to noise.

Pasternak et al. [2008] proposed a regularization method that separately ensures smoothness of fiber shape, orientation and fraction. In addition, Sotiropoulos et al. [2008] suggested a regularization method to improve the estimation, but limited to a bi-tensors model. Recently, Taquet et al. [2013] put forward an Expectation-Maximization (EM) framework, based on gaussian mixture model simplification, to multi-tensor fields.

Objective

In this work, we introduce a new multi-tensor regularization method, based on the theoretical image filtering approach from Gabor [Lindenbaum et al., 1994] to Perona-Malik [Perona et Malik, 1990], in which computation between each elements are achieved using the multi-tensor computational framework developed by Taquet et al. [2013]. In addition, we incorporate an anisotropic regularization weight to reduce the blurring effect and preserve sharp edges. We also combine the EM framework with the quaternion tensor metric to preserve characteristics of each tensor in the multi-tensor field [Collard et al., 2014]. Afterward, we compare and analyze filtering results using a diffusion MRI (dMRI) phantom with different SNR. At last, we illustrate multi-tensor reconstruction, from an in-vivo DCI acquisition, with and without filtering.

Method

To enhance image quality and extract features, Gabor suggested convolving the image with a gaussian kernel. In a discrete domain, this formulation is equivalent to a heat diffusion equation, where multiple applications is proportional to a single application with an increased gaussian kernel size (σ_r). To avoid the blurring effect and preserve sharp edges, Perona-Malik presented an anisotropic filtering method based on the neighbors intensity distance and gradient orientation.

In our case, each element of the image is not a scalar but a multi-tensor model. We propose to extend the image filtering techniques of Gabor and Perona-Malik to multi-tensor field, by utilizing the EM framework of Taquet et al. [2013]. To improve

the regularization and preserve tensor characteristics, we integrated the quaternion distance metric between two tensors, from [Collard et al. \[2014\]](#), by considering :

$$D(a, b) = \min \left(\log \left(\frac{\lambda_1^a}{\lambda_3^a} \right), \log \left(\frac{\lambda_1^b}{\lambda_3^b} \right) \right) \arccos(\|\mathbf{e}_1^a \cdot \mathbf{e}_1^b\|) + \sum_{i=1}^3 \left| \log \left(\frac{\lambda_i^a}{\lambda_i^b} \right) \right|,$$

where λ_j^x and \mathbf{e}_j^x is the j eigenvalue and eigenvector of tensor x , eigenvalues are sorted in decreasing order.

To further improve the filtering and preserve sharp edges, inspired by [[Cabeen et Laidlaw, 2014](#); [Hamarneh et Hradsky, 2007](#); [Perona et Malik, 1990](#)], we incorporate an iterative anisotropic weighting to the EM algorithm, by considering the following similarity measure between two tensors :

$$S(a, b) = G_{\sigma_d}(D(a, b)).$$

For the evaluation, we used a synthetic generated phantom (Figure [A.1](#)) at various SNR(30,20,10). We also acquired a dMRI (cusp90) for the in-vivo DCI estimation. Both multi-tensor fields were estimated using DIAMOND.

To analyze results, we filtered the noisy DCI estimation for each method, with different parameters, on many iterations. Once the tensor field is filtered, we computed the average error by comparing the result to the ground truth, using the tensor minimum angle error.

Results

Figure [A.2](#) show the error evolution, for the multi-tensor field, using an isotropic averaging approach after repetitive application [[Taquet et al., 2013, 2015](#)]. Figure [A.3](#) illustrate the same error but using our edge preserving method. Finally, we present filtering results on the phantom (Figure [A.4](#)) and the in-vivo data (Figure [A.5](#)).

Discussion

As we can see in Figure A.2-A.4, the initial method reduces noise from tensor fields with few iterations, but afterward tends to blur edges and oversmooth causing the error to increase significantly. This is expected from an iterative isotropic averaging approach. Because of the EM algorithm, we observe that multiple iterations is not exactly equivalent to an increased σ_r . Moreover, the proposed anisotropic weighting method improved the resulting multi-tensor field but requires more iterations (Figure A.3-A.4). In Figure A.4 at SNR10, even though the initial estimation is very noisy, both methods are able to reconstruct the crossing region. Like most anisotropic filters, our algorithm results are dependent of the chosen parameters. If sigma is not adapted to the SNR, the non-linear filtering might oversmooth or not be able to denoise.

Conclusion

Filtering a multi-tensor field can enhance the spatial consistency of the image. Our proposed filtering method is able to denoise the multi-tensor field and preserve sharp edges. Still, depending on the parameters and number of iterations, filtering may blur the multi-tensor field. In future work, it would be interesting to automatically estimate the local SNR and select suitable parameters.

Acknowledgment

This work was supported by grants from the NIH (U01 NS082320 ; R01 NS079788 ; R01 EB013248 ; R01 EB019483 ; and R21 EB012177).

ANNEXE A. FILTRAGE NON-LINÉAIRE DE MULTI-TENSEURS

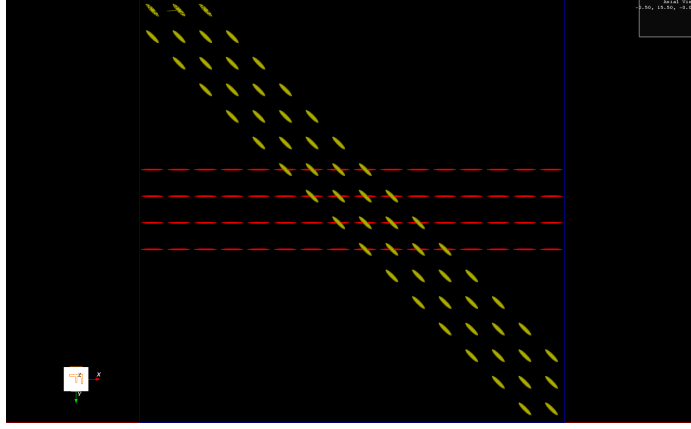


Figure A.1 – Illustration of the synthetic phantom multi-tensor field (ground truth).

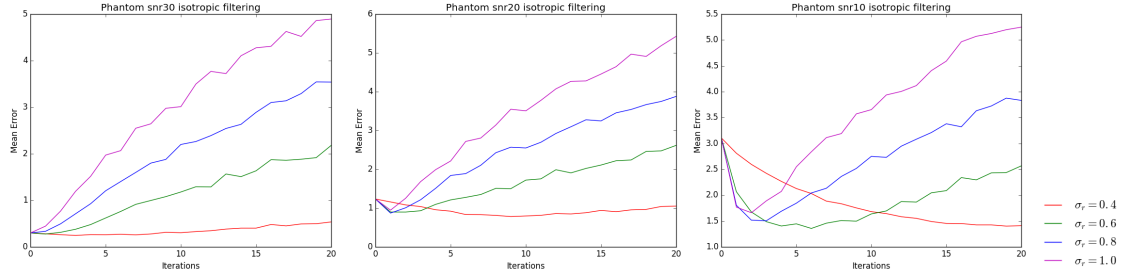


Figure A.2 – Assessment of the isotropic multi-tensor filtering error (distance between the estimation and the ground truth) : a) SNR 30, b) SNR 20, c) SNR 10. This shows that isotropic filtering reduces the noise after a few iterations, but oversmooth (blur) and increases the error afterward.

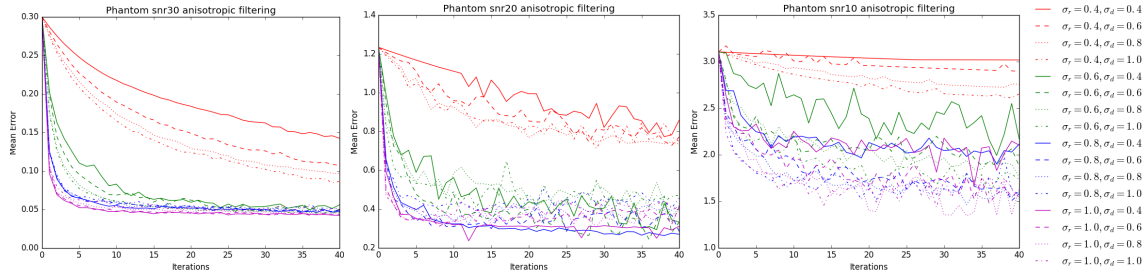


Figure A.3 – Assessment of the proposed method, anisotropic multi-tensor filtering error (distance between the estimation and the ground truth) : a) SNR 30, b) SNR 20, c) SNR 10. This shows that anisotropic filtering reduces the noise for all SNR.

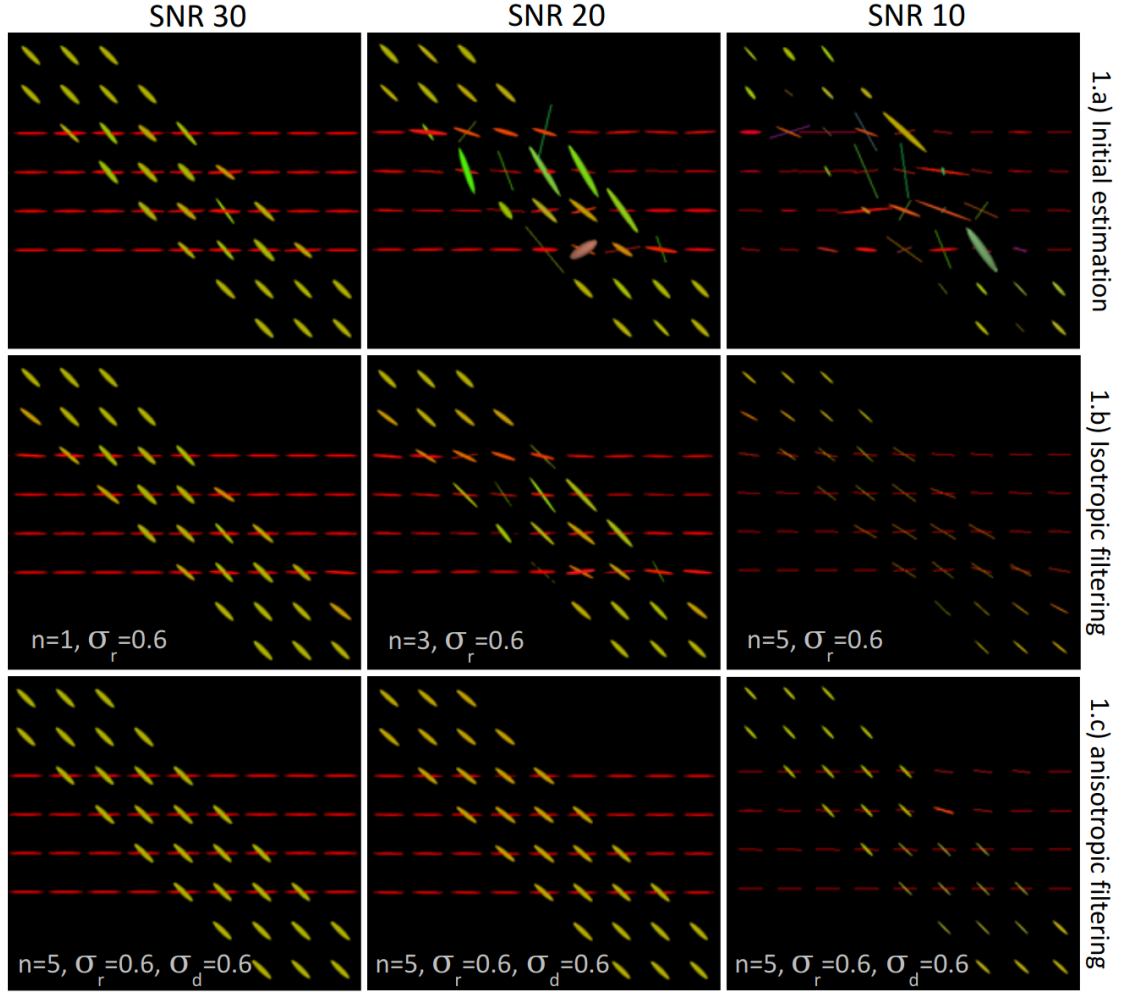


Figure A.4 – Multi-tensor denoising results on the synthetic phantom at SNR 30, 20 and 10 : a) initial estimation without regularization, b) isotropic filtering, c) anisotropic filtering.

ANNEXE A. FILTRAGE NON-LINÉAIRE DE MULTI-TENSEURS

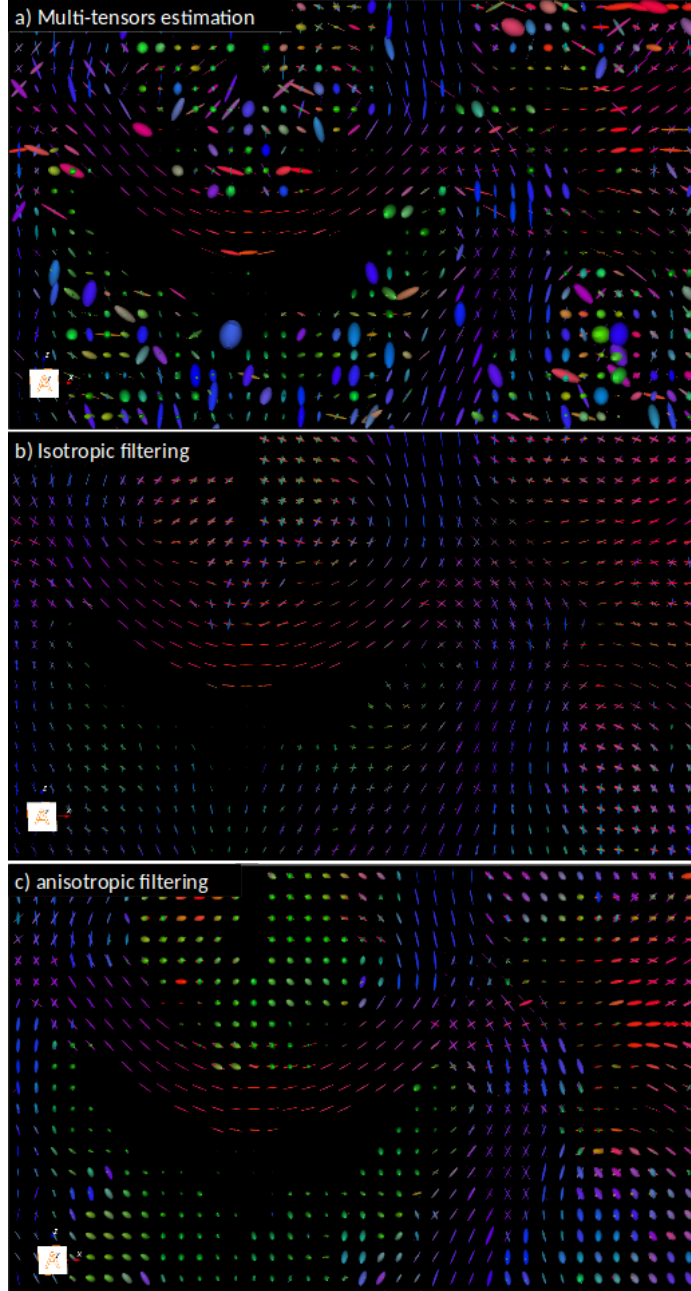


Figure A.5 – Multi-tensor denoising of the in-vivo acquisition (coronal cross section) : a) Initial estimation, b) isotropic filtering ($n = 5$, $\sigma_n = 0.6$), c) anisotropic filtering ($n = 5$, $\sigma_n = 0.6$, $\sigma_d = 0.6$).

Annexe B

Filtrage directionnel de courbure moyenne avec SE(3) (ISMRM 2019)

Résumé

Ce résumé de conférence détaille l'adaptation d'un filtre de courbure moyenne pour un champ d'orientations. Cette méthode exploite l'action du groupe de roto-translation, noté SE(3), afin de préserver la cohérence spatiale et angulaire des ODF / fODF. En comparaison avec le filtrage *isotrope*, la pondération de courbure permet de mieux préserver les structures complexes du champ d'orientations.

Commentaire

Ce manuscrit décrit le filtrage directionnel de courbure moyenne avec SE(3) évoqué dans le chapitre 6. Ce document a été soumis et accepté à la conférence *International Society for Magnetic Resonance in Medicine 2019*. Les résultats de ce filtrage de courbure moyenne avec SE(3), appliqué sur des données de diffusion, sont inclus dans les travaux de [Smets et al. \[2020\]](#).

HARDI denoising with mean-curvature enhancement PDE on $SE(3)$

Etienne St-Onge^a, Stephan Meesters^b, Erik J Bekkers^b, Maxime Descoteaux^a,
Remco Duits^b

^aComputer Science Department, Université de Sherbrooke, Canada

^bCASA, Department of Mathematics and Computer Science
Eindhoven University of Technology

Synopsis

We present a new High Angular Resolution Diffusion-weighted Imaging (HARDI) mean-curvature enhancement (MCE) on the homogeneous space of positions and orientations, embedded in the rigid body motion group, noted $SE(3)$. Its potential for crossing-preserving enhancement of fiber orientation distribution (FOD) fields is demonstrated. Compared to previous partial differential equation (PDE) enhancements on $SE(3)$, denoising FOD fields with MCE better preserves boundaries, resulting in a lower overall angular error.

Introduction

Anisotropic filtering was first introduced to reduce noise from images without blurring sharp edges [El-Fallah et Ford, 1994; Perona et Malik, 1990]. These edge-preserving smoothing PDE encourage the conductivity along contours, increasing spatial consistency, while still preserving angular features (boundaries, corners, contour curves). As an alternative to these methods, curvature based filtering was proposed to reduce noise in images and discrete surfaces [Citti et al., 2016; Desbrun et al., 1999; Gong et Sbalzarini, 2017].

For diffusion-weighted MRI (DW-MRI), numerous filtering methods have been proposed to increase the local coherence of Diffusion Tensor Image (DTI) [Baust et al., 2016; Hamarneh et Hradsky, 2007; Tschumperle et Deriche, 2001]. Since, DTI is unable fully represent the diffusion signal in crossing regions, known to occur in

most of the white matter [Jeurissen et al., 2013; Vos et al., 2012], advanced methods were proposed to increase spatial continuity of multi-tensor fields [Cabeen et Laidlaw, 2014; Sotiropoulos et al., 2008; Taquet et al., 2015] or FOD fields [Canales-Rodríguez et al., 2015; Reisert et Skibbe, 2013]. Multiple approaches for HARDI denoising have also been compared in [Daducci et al., 2014].

Previous works exposed the advantage of PDE on SE(3) for crossing-preserving filtering [Duits et Franken, 2011]. This representation enables the processing of spatial and angular components together, since the underlying metric combines both, i.e. high diffusivity in a certain orientation should persist in the spatial domain along this orientation. Elaborations of these concepts on $\mathbb{R}^3 \rtimes \mathcal{S}^2$ led to contextual enhancement (CE) and Perona-Malik enhancement (PME) for 2D or 3D orientation score images and DW-MRI [Creusen et al., 2013; Portegies et al., 2015].

Methods

In this work, we adapted an anisotropic filtering approach for HARDI, to enhance the alignment of elongated structures while maintaining crossing angles. This enhancement follows previous research on mean-curvature (κ) enhancement on 2D images ($I(\mathbf{x})$, $\mathbf{x} \in \mathbb{R}^2$) or manifold [Citti et al., 2016; Desbrun et al., 1999; El-Fallah et Ford, 1994; Gong et Sbalzarini, 2017] :

$$\begin{aligned} \frac{\partial J(\mathbf{x}, t)}{\partial t} &= \|\nabla J(\mathbf{x}, t)\| \kappa(\mathbf{x}, t) \\ &= \|\nabla J(\mathbf{x}, t)\| \operatorname{div} \left(\frac{\nabla J(\mathbf{x}, t)}{\|\nabla J(\mathbf{x}, t)\|} \right) \end{aligned}$$

$$J(\mathbf{x}, 0) = I(\mathbf{x}), \quad t > 0$$

For HARDI, the image domain (\mathbb{R}^3) was extended with a sphere (\mathcal{S}^2), considering that FODs generate a spatial field of spherical function ($U(\mathbf{x}, \mathbf{n})$, $(\mathbf{x}, \mathbf{n}) \in \mathbb{R}^3 \times \mathcal{S}^2$). Hence, the MCE equation was adapted to the Lie group SE(3) (or rather Lie group quotient $\mathbb{R}^3 \rtimes \mathcal{S}^2$) with the use of Left-invariant derivative [Janssen et al., 2017;

Portegies et Duits, 2017; Portegies et al., 2015] :

$$\begin{aligned} \frac{\partial W(\mathbf{x}, \mathbf{n}, t)}{\partial t} &= \|\nabla_{sr} W(\mathbf{x}, \mathbf{n}, t)\| \left(D_{\mathbf{x}} (\mathbf{n} \cdot \nabla_{\mathbb{R}^3}) \left(\frac{(\mathbf{n} \cdot \nabla_{\mathbb{R}^3}) W(\mathbf{x}, \mathbf{n}, t)}{\|\nabla_{sr} W(\mathbf{x}, \mathbf{n}, t)\|} \right) \right. \\ &\quad \left. + D_{\mathbf{n}} \operatorname{div}_{\mathcal{S}^2} \left(\frac{\nabla_{\mathcal{S}^2} W(\mathbf{x}, \mathbf{n}, t)}{\|\nabla_{sr} W(\mathbf{x}, \mathbf{n}, t)\|} \right) \right) \\ \|\nabla_{sr} W(\mathbf{x}, \mathbf{n}, t)\| &= \sqrt{\frac{D_{\mathbf{x}}}{D_{\mathbf{n}}} \|(\mathbf{n} \cdot \nabla_{\mathbb{R}^3}) W(\mathbf{x}, \mathbf{n}, t)\|^2 + \|\nabla_{\mathcal{S}^2} W(\mathbf{x}, \mathbf{n}, t)\|^2} \end{aligned}$$

$$W(\mathbf{x}, \mathbf{n}, 0) = U(\mathbf{x}, \mathbf{n}), \quad t > 0$$

Evaluation

To evaluate various SE(3) filtering techniques, we used the ISBI-HARDI challenge synthetic phantom at SNR10 [Neher et al., 2014] and computed the FOD field with constrained spherical deconvolution (CSD) [Tournier et al., 2007] (Figure B.1). To analyze results, the noisy FOD field was filtered with different parameters on 40 iterations ($t = 4, dt = 0.1$) : angular conductivity $D_{\mathbf{n}} = 0.001, 0.002, 0.004$ and PME sensitivity $K = 0.1, 0.2, 0.4, 0.8$. A constant rescaling of both $D_{\mathbf{x}}$ and $D_{\mathbf{n}}$ correspond to a scaling of the diffusion time (t, dt), therefore we kept the spatial conductivity $D_{\mathbf{x}} = 1$ fixed.

Quantitatively, the L1 and L2 absolute error, defined as the distance to the noiseless FOD, was computed at each timestep, for all SE(3) enhancements. A second version of both L1 and L2 error was included to assess only the orientational error, where at each position the FOD was normalized. Qualitatively, a standard in-vivo HARDI acquisition (49 directions at b-value 1000) was included to visually compare results.

Results

Figure B.2 illustrates filtering results over the synthetic phantom, comparing the proposed CME to the PME. Since there was no perceptual difference between the CE and PME, only one of them is displayed. The L1 error progression for all methods are

shown in Figures B.3-B.4, the L2 error followed the same trend. The resulting enhanced FOD, over a standard in-vivo dataset, can be observed in Figure B.5. Only PM results with sensitivity $K = 0.2, 0.4$ are presented as they showed best performance compared to $K = 0.1, 0.8$.

Discussion

As illustrated in Figure B.2, all methods are able to remove spurious peaks, and preserve crossings. Contextual enhancement and Perona-Malik methods reduce noise from FOD field within few iterations, but afterward tend to blur edges ($t > 2$), causing the error to increase (see Figures B.2-B.3). The proposed MCE is able to further decrease the error before over-smoothing. In addition, the reduced normalized error, combined with the smaller slope, (Figure B.4) makes the proposed filtering very appealing when the FOD field is only used as an angular probability, e.g. for tractography. In Figure B.5, sharper and more consistent FOD is obtained with MCE.

Conclusion

Mean-curvature enhancement, with SE(3) framework, can denoise HARDI both spatially and angularly. The proposed method is particularly good to recover the angular distribution of FODs. Parameters and diffusion time can be optimized to maximize FOD denoising while preserving sharp edges. In future work, it would be interesting to adapt the MCE for contextual interpolation/upsampling or to regularize the CSD process.

Acknowledgment

We would like to thank Dr. A. Roebroek from the Faculty of Psychology & Neuroscience, Maastricht University, for providing us with the in-vivo data. Supported by grants from Université de Sherbrooke Research Chair, NSERC Discovery Grant, European Research Council under the European Community's Seventh Framework Programme (FP7/2007-2013), ERC grant Lie Analysis (agr. nr. 335555).

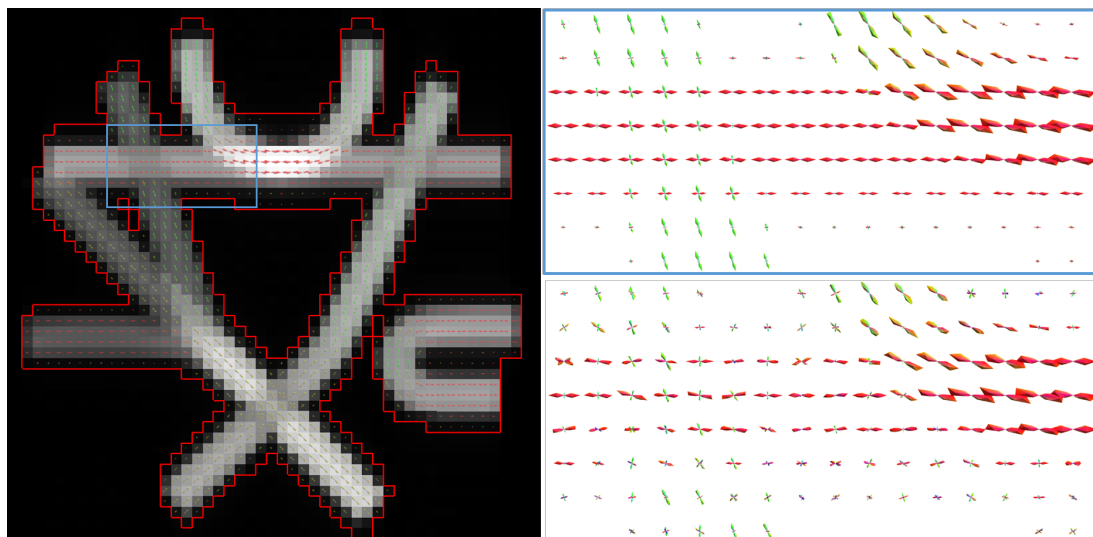


Figure B.1 – Illustration of the synthetic phantom multi-tensor field (ground truth). The error is computed inside the red mask and the visualization in the blue rectangle. Top-right) Initial noiseless FOD, bottom-right) FOD at SNR10.

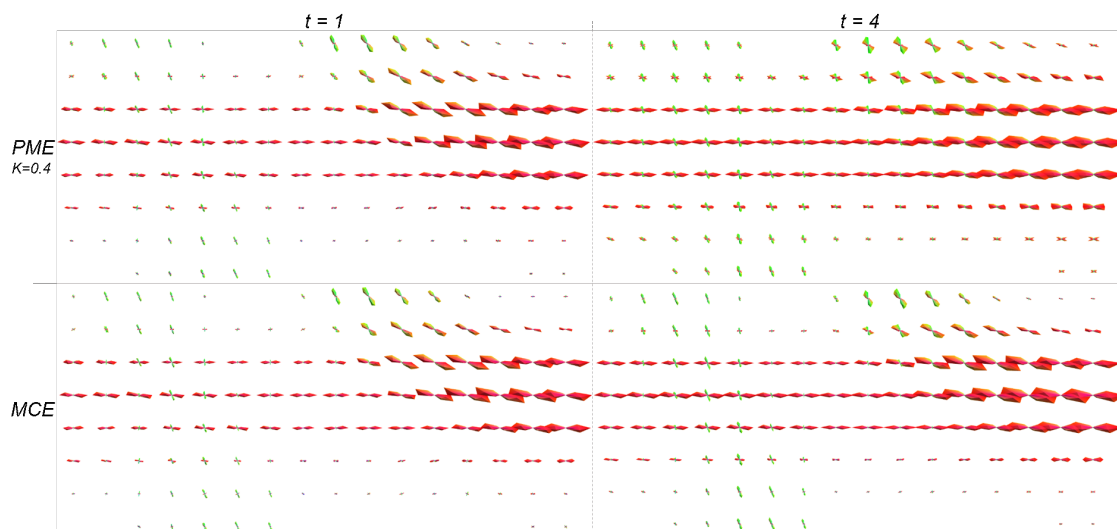


Figure B.2 – HARDI enhancement results, at time $t=1,2$: top) Perona-malik, bottom) Mean-curvature. All methods are able to recover the crossing and to remove spurious peaks.

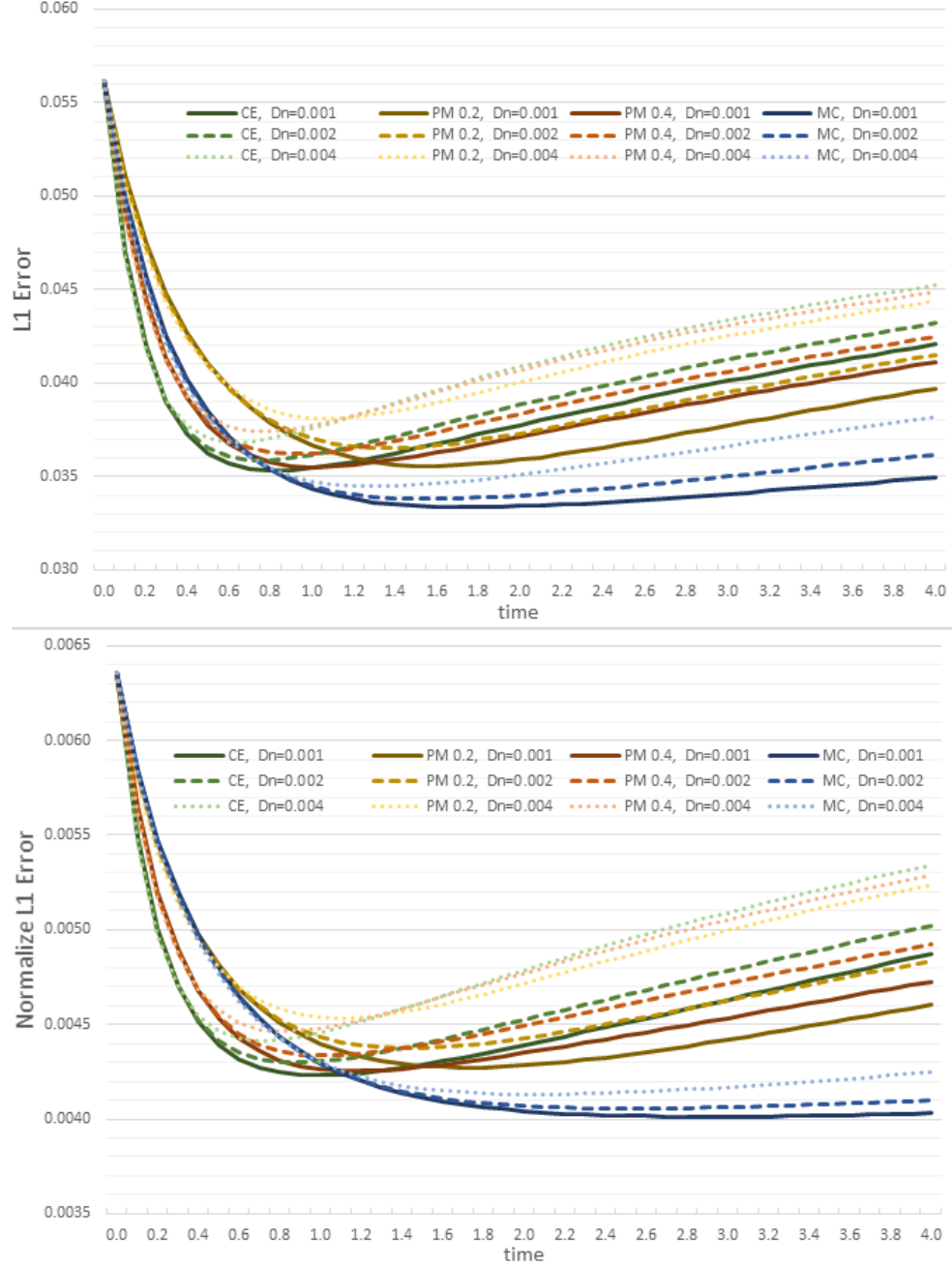


Figure B.3 – Assessment of the filtering error, starting from the synthetic data at SNR10. The error computed from the L1 distance to the ground truth FOD (noiseless phantom), with and without FOD normalization. For every angular conductivity D_n the proposed MCE (in blue) is able to outperform other methods.

ANNEXE B. FILTRAGE DIRECTIONNEL AVEC SE(3)

Min Error	$D_n=0.001$				$D_n=0.002$				$D_n=0.004$			
	CE	PM 0.2	PM 0.4	MC	CE	PM 0.2	PM 0.4	MC	CE	PM 0.2	PM 0.4	MC
L1 Error	0.0353	0.0356	0.0355	0.0334	0.0359	0.0365	0.0362	0.0338	0.0368	0.0381	0.0374	0.0345
L2 Error	0.0520	0.0518	0.0515	0.0511	0.0527	0.0531	0.0525	0.0519	0.0541	0.0553	0.0543	0.0532
L1 Norm Error	0.0042	0.0043	0.0043	0.0040	0.0043	0.0044	0.0043	0.0041	0.0044	0.0045	0.0045	0.0041
L2 Norm Error	0.0059	0.0061	0.0060	0.0055	0.0061	0.0063	0.0062	0.0056	0.0063	0.0066	0.0064	0.0057

Figure B.4 – Table of the smallest error achieved, over all time, for each enhancement. For every distance to the ground truth (row), cells were color coded from green to white; from the smallest (best) to the largest (worst) minimum reached. For all angular conductivity D_n , the proposed MCE outperform other methods.

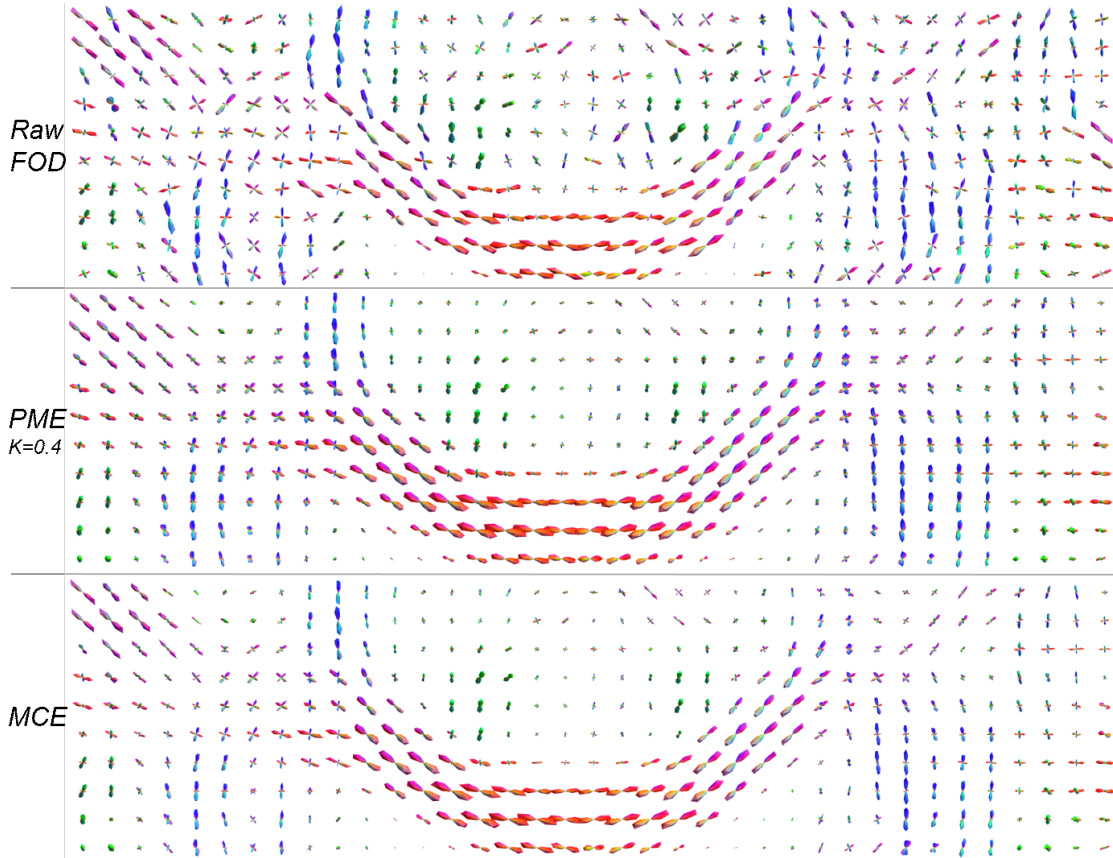


Figure B.5 – SE(3) denoising of the in-vivo acquisition (coronal cross section) : a) Initial raw FOD, b) PME ($K = 0.4$, $D_n = 0.001$) and c) SE(3) MCE ($D_n = 0.001$).

Bibliographie

- A. Abrol, M. Bhattarai, A. Fedorov, Y. Du, S. Plis, V. Calhoun, A. D. N. Initiative *et al.*, « Deep residual learning for neuroimaging : An application to predict progression to alzheimer’s disease, » *Journal of Neuroscience Methods*, vol. 339, p. 108701, 2020.
- N. B. Al-Sharif, E. St-Onge, G. Theaud, A. C. Evans, et M. Descoteaux, « Processing the diffusion-weighted magnetic resonance imaging of the PING dataset, » *bioRxiv*, 2020.
- J. L. Andersson, S. Skare, et J. Ashburner, « How to correct susceptibility distortions in spin-echo echo-planar images : application to diffusion tensor imaging, » *NeuroImage*, vol. 20, no. 2, pp. 870–888, 2003.
- Y. Assaf et P. J. Basser, « Composite hindered and restricted model of diffusion (CHARMED) MR imaging of the human brain, » *NeuroImage*, vol. 27, no. 1, pp. 48–58, 2005.
- Y. Assaf, R. Z. Freidlin, G. K. Rohde, et P. J. Basser, « New modeling and experimental framework to characterize hindered and restricted water diffusion in brain white matter, » *Magnetic Resonance in Medicine*, vol. 52, no. 5, pp. 965–978, 2004.
- G. Auzias, J. Lefevre, A. Le Troter, C. Fischer, M. Perrot, J. Régis, et O. Coulon, « Model-driven harmonic parameterization of the cortical surface : HIP-HOP, » *IEEE transactions on medical imaging*, vol. 32, no. 5, pp. 873–887, 2013.
- A. V. Avram, K. Saleem, F. Q. Ye, M. E. Komlosh, et P. J. Basser, « Modeling cortical architectonic features by analyzing diffusion MRI data in the cortical reference

BIBLIOGRAPHIE

- frame, » dans *International Society of Magnetic Resonance in Medicine (ISMRM)*, 2020.
- P. J. Basser, S. Pajevic, C. Pierpaoli, J. Duda, et A. Aldroubi, « In vivo fiber tractography using DT-MRI data, » *Magnetic Resonance in Medicine*, vol. 44, no. 4, pp. 625–632, 2000.
- M. Bastiani, M. Cottaar, K. Dikranian, A. Ghosh, H. Zhang, D. C. Alexander, T. E. Behrens, S. Jbabdi, et S. N. Sotiropoulos, « Improved tractography using asymmetric fibre orientation distributions, » *NeuroImage*, vol. 158, pp. 205–218, 2017.
- M. H. Bauer, D. Kuhnt, S. Barbieri, J. Klein, A. Becker, B. Freisleben, H. K. Hahn, et C. Nimsky, « Reconstruction of white matter tracts via repeated deterministic streamline tracking—initial experience, » *PloS one*, vol. 8, no. 5, p. e63082, 2013.
- M. Baust, A. Weinmann, M. Wiczorek, T. Lasser, M. Storath, et N. Navab, « Combined tensor fitting and TV regularization in diffusion tensor imaging based on a Riemannian manifold approach, » *IEEE Transactions on Medical Imaging*, vol. 35, no. 8, pp. 1972–1989, 2016.
- P. Bayly, L. Taber, et C. Kroenke, « Mechanical forces in cerebral cortical folding : a review of measurements and models, » *Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials*, vol. 29, pp. 568–581, 2014.
- E. J. Bekkers, M. W. Lafarge, M. Veta, K. A. Eppenhof, J. P. Pluim, et R. Duits, « Roto-translation covariant convolutional networks for medical image analysis, » dans *International Conference on Medical Image Computing and Computer-Assisted Intervention*. Springer, 2018, pp. 440–448.
- I. Benou et T. R. Raviv, « Deeptract : A probabilistic deep learning framework for white matter fiber tractography, » dans *International Conference on Medical Image Computing and Computer-Assisted Intervention*. Springer, 2019, pp. 626–635.
- K. Biju, S. Alfa, K. Lal, A. Antony, et M. K. Akhil, « Alzheimer’s detection based on segmentation of MRI image, » *Procedia Computer Science*, vol. 115, pp. 474–481, 2017.

BIBLIOGRAPHIE

- K. Blennow, N. Mattsson, M. Schöll, O. Hansson, et H. Zetterberg, « Amyloid biomarkers in Alzheimer's disease, » *Trends in Pharmacological Sciences*, vol. 36, no. 5, pp. 297–309, 2015.
- K. Brodmann, *Vergleichende Lokalisationslehre der Grosshirnrinde in ihren Prinzipien dargestellt auf Grund des Zellenbaues*. Barth, 1909.
- M. M. Bronstein, J. Bruna, Y. LeCun, A. Szlam, et P. Vandergheynst, « Geometric deep learning : going beyond euclidean data, » *IEEE Signal Processing Magazine*, vol. 34, no. 4, pp. 18–42, 2017.
- M. D. Budde et J. Annese, « Quantification of anisotropy and fiber orientation in human brain histological sections, » *Frontiers in Integrative Neuroscience*, vol. 7, p. 3, 2013.
- R. P. Cabeen et D. H. Laidlaw, « Bilateral filtering of multiple fiber orientations in diffusion MRI, » dans *Computational Diffusion MRI*. Springer, 2014, pp. 193–202.
- F. Calamante, « The seven deadly sins of measuring brain structural connectivity using diffusion MRI streamlines fibre-tracking, » *Diagnostics*, vol. 9, no. 3, p. 115, 2019.
- F. Calamante, J.-D. Tournier, R. E. Smith, et A. Connelly, « A generalised framework for super-resolution track-weighted imaging, » *NeuroImage*, vol. 59, no. 3, pp. 2494–2503, 2012.
- R. Caminiti, F. Carducci, C. Piervincenzi, A. Battaglia-Mayer, G. Confalone, F. Visco-Comandini, P. Pantano, et G. M. Innocenti, « Diameter, length, speed, and conduction delay of callosal axons in macaque monkeys and humans : comparing data from histology and magnetic resonance imaging diffusion tractography, » *Journal of Neuroscience*, vol. 33, no. 36, pp. 14 501–14 511, 2013.
- E. J. Canales-Rodríguez, A. Daducci, S. N. Sotiropoulos, E. Caruyer, S. Aja-Fernández, J. Radua, J. M. Y. Mendizabal, Y. Iturria-Medina, L. Melie-García, Y. Alemán-Gómez *et al.*, « Spherical deconvolution of multichannel diffusion MRI

BIBLIOGRAPHIE

- data with non-Gaussian noise models and spatial regularization, » *PloS one*, vol. 10, no. 10, p. e0138910, 2015.
- E. Caruyer, A. Daducci, M. Descoteaux, J.-C. Houde, J.-P. Thiran, et R. Verma, « Phantomas : a flexible software library to simulate diffusion MR phantoms, » dans *International Society of Magnetic Resonance in Medicine (ISMRM)*, 2014.
- M. Catani, « Diffusion tensor magnetic resonance imaging tractography in cognitive disorders, » *Current opinion in neurology*, vol. 19, no. 6, pp. 599–606, 2006.
- I. H. Choo, D. Y. Lee, J. S. Oh, J. S. Lee, D. S. Lee, I. C. Song, J. C. Youn, S. G. Kim, K. W. Kim, J. H. Jhoo *et al.*, « Posterior cingulate cortex atrophy and regional cingulum disruption in mild cognitive impairment and Alzheimer’s disease, » *Neurobiology of Aging*, vol. 31, no. 5, pp. 772–779, 2010.
- O. Ciccarelli, M. Catani, H. Johansen-Berg, C. Clark, et A. Thompson, « Diffusion-based tractography in neurological disorders : concepts, applications, and future developments, » *The Lancet Neurology*, vol. 7, no. 8, pp. 715–727, 2008.
- G. Citti, B. Franceschiello, G. Sanguinetti, et A. Sarti, « Sub-Riemannian mean curvature flow for image processing, » *SIAM Journal on Imaging Sciences*, vol. 9, no. 1, pp. 212–237, 2016.
- M. Cole, K. D. Murray, E. St-Onge, B. Risk, J. Zhong, G. Schifitto, M. Descoteaux, et Z. Zhang, « Surface-Based Connectivity Integration, » *bioRxiv*, 2020.
- A. Collard, S. Bonnabel, C. Phillips, et R. Sepulchre, « Anisotropy preserving DTI processing, » *International Journal of Computer Vision*, vol. 107, no. 1, pp. 58–74, 2014.
- J. A. Contreras, J. Goñi, S. L. Risacher, O. Sporns, et A. J. Saykin, « The structural and functional connectome and prediction of risk for cognitive impairment in older adults, » *Current Behavioral Neuroscience Reports*, vol. 2, no. 4, pp. 234–245, 2015.
- M.-A. Côté, G. Girard, A. Boré, E. Garyfallidis, J.-C. Houde, et M. Descoteaux, « Tractometer : towards validation of tractography pipelines, » *Medical Image Analysis*, vol. 17, no. 7, pp. 844–857, 2013.

BIBLIOGRAPHIE

- M. Cottaar, S. Jbabdi, M. F. Glasser, K. Dikranian, D. Van Essen, T. E. Behrens, et S. N. Sotiropoulos, « A generative model of white matter axonal orientations near the cortex, » dans *International Society of Magnetic Resonance in Medicine (ISMRM)*, 2015.
- M. Cottaar, M. Bastiani, C. Chen, K. Dikranian, D. Van Essen, T. E. Behrens, et S. Jbabdi, « Fibers crossing the white/gray matter boundary : A semi-global, histology-informed dMRI model, » dans *International Society of Magnetic Resonance in Medicine (ISMRM)*, 2016.
- M. Cottaar, M. Bastiani, N. Boddu, M. F. Glasser, S. Haber, D. C. Van Essen, S. N. Sotiropoulos, et S. Jbabdi, « Modelling white matter in gyral blades as a continuous vector field, » *bioRxiv*, 2020.
- P. Coupé, J. V. Manjón, M. Chamberland, M. Descoteaux, et B. Hiba, « Collaborative patch-based super-resolution for diffusion-weighted images, » *NeuroImage*, vol. 83, pp. 245–261, 2013.
- K. Crane, U. Pinkall, et P. Schröder, « Robust fairing via conformal curvature flow, » *ACM Transactions on Graphics (TOG)*, vol. 32, no. 4, p. 61, 2013.
- E. Creusen, R. Duits, A. Vilanova, et L. Florack, « Numerical schemes for linear and non-linear enhancement of DW-MRI, » *Numerical Mathematics : Theory, Methods and Applications*, vol. 6, no. 1, pp. 138–168, 2013.
- J. Cummings, H. H. Feldman, et P. Scheltens, « The “rights” of precision drug development for Alzheimer’s disease, » *Alzheimer’s Research & Therapy*, vol. 11, no. 1, pp. 1–14, 2019.
- A. Daducci, E. J. Canales-Rodríguez, M. Descoteaux, E. Garyfallidis, Y. Gur, Y.-C. Lin, M. Mani, S. Merlet, M. Paquette, A. Ramirez-Manzanares *et al.*, « Quantitative comparison of reconstruction methods for intra-voxel fiber recovery from diffusion MRI, » *IEEE Transactions on Medical Imaging*, vol. 33, pp. 384–399, 2014.

BIBLIOGRAPHIE

- A. Daducci, A. Dal Palu, A. Lemkaddem, et J.-P. Thiran, « COMMIT : convex optimization modeling for microstructure informed tractography, » *IEEE Transactions on Medical Imaging*, vol. 34, no. 1, pp. 246–257, 2015.
- A. Daducci, A. Dal Palú, M. Descoteaux, et J.-P. Thiran, « Microstructure informed tractography : pitfalls and open challenges, » *Frontiers in Neuroscience*, vol. 10, p. 247, 2016.
- A. M. Dale, B. Fischl, et M. I. Sereno, « Cortical surface-based analysis : I. Segmentation and surface reconstruction, » *NeuroImage*, vol. 9, no. 2, pp. 179–194, 1999.
- A. De Benedictis, L. Petit, M. Descoteaux, C. E. Marras, M. Barbareschi, F. Corsini, M. Dallabona, F. Chioffi, et S. Sarubbo, « New insights in the homotopic and heterotopic connectivity of the frontal portion of the human corpus callosum revealed by microdissection and diffusion tractography, » *Human Brain Mapping*, vol. 37, no. 12, pp. 4718–4735, 2016.
- K. Deckelnick, G. Dziuk, et C. M. Elliott, « Computation of geometric partial differential equations and mean curvature flow, » *Acta Numerica*, vol. 14, pp. 139–232, 2005.
- M. Desbrun, M. Meyer, P. Schröder, et A. H. Barr, « Implicit fairing of irregular meshes using diffusion and curvature flow, » dans *Proceedings of the 26th annual conference on Computer graphics and interactive techniques*. ACM Press/Addison-Wesley Publishing Co., 1999, pp. 317–324.
- M. Descoteaux, R. Deriche, T. R. Knösche, et A. Anwander, « Deterministic and probabilistic tractography based on complex fibre orientation distributions, » *IEEE Transactions on Medical Imaging*, vol. 28, no. 2, pp. 269–286, 2008.
- M. Descoteaux, R. Deriche, T. R. Knösche, et A. Anwander, « Deterministic and probabilistic tractography based on complex fibre orientation distributions, » *IEEE Transactions on Medical Imaging*, vol. 28, no. 2, pp. 269–286, 2009.

BIBLIOGRAPHIE

- M. Descoteaux, R. Deriche, D. Le Bihan, J.-F. Mangin, et C. Poupon, « Multiple q-shell diffusion propagator imaging, » *Medical Image Analysis*, vol. 15, no. 4, pp. 603–621, 2011.
- R. S. Desikan, F. Ségonne, B. Fischl, B. T. Quinn, B. C. Dickerson, D. Blacker, R. L. Buckner, A. M. Dale, R. P. Maguire, B. T. Hyman *et al.*, « An automated labeling system for subdividing the human cerebral cortex on MRI scans into gyral based regions of interest, » *NeuroImage*, vol. 31, no. 3, pp. 968–980, 2006.
- C. Destrieux, B. Fischl, A. Dale, et E. Halgren, « A sulcal depth-based anatomical parcellation of the cerebral cortex. » *NeuroImage*, vol. 47, p. S151, 2009.
- C. Destrieux, B. Fischl, A. Dale, et E. Halgren, « Automatic parcellation of human cortical gyri and sulci using standard anatomical nomenclature, » *NeuroImage*, vol. 53, no. 1, pp. 1–15, 2010.
- T. Dhollander, L. Emsell, W. Van Hecke, F. Maes, S. Sunaert, et P. Suetens, « Track orientation density imaging (TODI) and track orientation distribution (TOD) based tractography, » *NeuroImage*, vol. 94, pp. 312–336, 2014.
- J. D. Doecke, S. M. Laws, N. G. Faux, W. Wilson, S. C. Burnham, C.-P. Lam, A. Mondal, J. Bedo, A. I. Bush, B. Brown *et al.*, « Blood-based protein biomarkers for diagnosis of Alzheimer disease, » *Archives of Neurology*, vol. 69, no. 10, pp. 1318–1325, 2012.
- C. J. Donahue, S. N. Sotiropoulos, S. Jbabdi, M. Hernandez-Fernandez, T. E. Behrens, T. B. Dyrby, T. Coalson, H. Kennedy, K. Knoblauch, D. C. Van Essen *et al.*, « Using diffusion tractography to predict cortical connection strength and distance : a quantitative comparison with tracers in the monkey, » *Journal of Neuroscience*, vol. 36, no. 25, pp. 6758–6770, 2016.
- R. Duits et E. Franken, « Left-invariant diffusions on the space of positions and orientations and their application to crossing-preserving smoothing of HARDI images, » *International Journal of Computer Vision*, vol. 92, no. 3, pp. 231–264, 2011.

BIBLIOGRAPHIE

- R. Duits, S. P. Meesters, J.-M. Mirebeau, et J. M. Portegies, « Optimal paths for variants of the 2D and 3D Reeds–Shepp car with applications in image analysis, » *Journal of Mathematical Imaging and Vision*, vol. 60, no. 6, pp. 816–848, 2018.
- A. I. El-Fallah et G. E. Ford, « The evolution of mean curvature in image filtering, » dans *Image Processing, 1994. Proceedings. ICIP-94., IEEE International Conference*, vol. 1. IEEE, 1994, pp. 298–302.
- S. Engelborghs, « Clinical indications for analysis of Alzheimer’s disease CSF biomarkers, » *Revue Neurologique*, vol. 169, no. 10, pp. 709–714, 2013.
- A. Essemli, E. St-Onge, M. Descoteaux, et P.-M. Jodoin, « Understanding Alzheimer disease’s structural connectivity through explainable AI, » dans *Medical Imaging with Deep Learning*. PMLR, 2020, pp. 217–229.
- S. Falkner, A. Klein, et F. Hutter, « BOHB : Robust and efficient hyperparameter optimization at scale, » *arXiv preprint arXiv :1807.01774*, 2018.
- Y. Feng et J. He, « Asymmetric fiber trajectory distribution estimation using streamline differential equation, » *Medical Image Analysis*, p. 101686, 2020.
- U. Ferizi, T. Schneider, E. Panagiotaki, G. Nedjati-Gilani, H. Zhang, C. A. Wheeler-Kingshott, et D. C. Alexander, « A ranking of diffusion MRI compartment models with in vivo human brain data, » *Magnetic Resonance in Medicine*, vol. 72, no. 6, pp. 1785–1792, 2014.
- M. Filippi, S. Basaia, E. Canu, F. Imperiale, G. Magnani, M. Falautano, G. Comi, A. Falini, et F. Agosta, « Changes in functional and structural brain connectome along the Alzheimer’s disease continuum, » *Molecular Psychiatry*, vol. 25, no. 1, pp. 230–239, 2020.
- B. Fischl, D. H. Salat, E. Busa, M. Albert, M. Dieterich, C. Haselgrove, A. Van Der Kouwe, R. Killiany, D. Kennedy, S. Klaveness *et al.*, « Whole brain segmentation : automated labeling of neuroanatomical structures in the human brain, » *Neuron*, vol. 33, no. 3, pp. 341–355, 2002.

BIBLIOGRAPHIE

- B. Fischl, A. Van Der Kouwe, C. Destrieux, E. Halgren, F. Ségonne, D. H. Salat, E. Busa, L. J. Seidman, J. Goldstein, D. Kennedy *et al.*, « Automatically parcellating the human cerebral cortex, » *Cerebral Cortex*, vol. 14, no. 1, pp. 11–22, 2004.
- A. Fornito, A. Zalesky, et M. Breakspear, « Graph analysis of the human connectome : promise, progress, and pitfalls, » *NeuroImage*, vol. 80, pp. 426–444, 2013.
- E. Garyfallidis, M. Brett, B. Amirbekian, A. Rokem, S. Van Der Walt, M. Descoteaux, et I. Nimmo-Smith, « Dipy, a library for the analysis of diffusion MRI data, » *Frontiers in Neuroinformatics*, vol. 8, p. 8, 2014.
- G. Girard et M. Descoteaux, « Anatomical tissue probability priors for tractography, » dans *International Conference on Medical Image Computing and Computer Assisted Intervention (MICCAI'12)-Computational Diffusion MRI Workshop*, 2012, pp. 174–185.
- G. Girard, K. Whittingstall, R. Deriche, et M. Descoteaux, « Towards quantitative connectivity analysis : reducing tractography biases, » *NeuroImage*, vol. 98, pp. 266–278, 2014.
- G. Girard, K. Whittingstall, R. Deriche, et M. Descoteaux, « Structural connectivity reproducibility through multiple acquisitions, » dans *Organization for Human Brain Mapping*, 2015.
- G. Girard, A. Daducci, L. Petit, J.-P. Thiran, K. Whittingstall, R. Deriche, D. Wassermann, et M. Descoteaux, « AxTract : Toward microstructure informed tractography, » *Human Brain Mapping*, vol. 38, no. 11, pp. 5485–5500, 2017.
- G. Girard, R. Caminiti, A. Battaglia-Mayer, E. St-Onge, K. S. Ambrosen, S. F. Eskildsen, K. Krug, T. B. Dyrby, M. Descoteaux, J.-P. Thiran *et al.*, « On the cortical connectivity in the macaque brain : A comparison of diffusion tractography and histological tracing data, » *NeuroImage*, vol. 221, p. 117201, 2020.
- M. F. Glasser, S. N. Sotiropoulos, J. A. Wilson, T. S. Coalson, B. Fischl, J. L. Andersson, J. Xu, S. Jbabdi, M. Webster, J. R. Polimeni *et al.*, « The minimal prepro-

BIBLIOGRAPHIE

- cessing pipelines for the Human Connectome Project, » *NeuroImage*, vol. 80, pp. 105–124, 2013.
- J. J. Gomar, M. T. Bobes-Bascaran, C. Conejero-Goldberg, P. Davies, T. E. Goldberg, A. D. N. Initiative *et al.*, « Utility of combinations of biomarkers, cognitive markers, and risk factors to predict conversion from mild cognitive impairment to Alzheimer disease in patients in the Alzheimer’s disease neuroimaging initiative, » *Archives of General Psychiatry*, vol. 68, no. 9, pp. 961–969, 2011.
- T. Gomez-Isla et M. P. Frosch, « The challenge of defining alzheimer disease based on biomarkers in the absence of symptoms, » *JAMA Neurology*, vol. 76, no. 10, pp. 1143–1144, 2019.
- Y. Gong et I. F. Sbalzarini, « Curvature filters efficiently reduce certain variational energies, » *IEEE Transactions on Image Processing*, vol. 26, no. 4, pp. 1786–1798, 2017.
- P. Hagmann, M. Kuran, X. Gigandet, P. Thiran, V. J. Wedeen, R. Meuli, et J.-P. Thiran, « Mapping human whole-brain structural networks with diffusion MRI, » *PloS one*, vol. 2, no. 7, p. e597, 2007.
- P. Hagmann, L. Cammoun, X. Gigandet, R. Meuli, C. J. Honey, V. J. Wedeen, et O. Sporns, « Mapping the structural core of human cerebral cortex, » *PLoS Biol*, vol. 6, no. 7, p. e159, 2008.
- G. Hamarneh et J. Hradsky, « Bilateral filtering of diffusion tensor magnetic resonance images, » *IEEE Transactions on Image Processing*, vol. 16, no. 10, pp. 2463–2475, 2007.
- H. Hampel, K. Bürger, S. J. Teipel, A. L. Bokde, H. Zetterberg, et K. Blennow, « Core candidate neurochemical and imaging biomarkers of Alzheimer’s disease, » *Alzheimer’s & Dementia*, vol. 4, no. 1, pp. 38–48, 2008.
- J. Hau, S. Sarubbo, J. C. Houde, F. Corsini, G. Girard, C. Deledalle, F. Crivello, L. Zago, E. Mellet, G. Jobard *et al.*, « Revisiting the human uncinate fasciculus,

BIBLIOGRAPHIE

- its subcomponents and asymmetries with stem-based tractography and microdissection validation, » *Brain Structure and Function*, vol. 222, no. 4, pp. 1645–1662, 2017.
- Y. He et A. Evans, « Graph theoretical modeling of brain connectivity, » *Current Opinion in Neurology*, vol. 23, no. 4, pp. 341–350, 2010.
- K. Henriksen, S. E. O’Bryant, H. Hampel, J. Q. Trojanowski, T. J. Montine, A. Jeromin, K. Blennow, A. Lönneborg, T. Wyss-Coray, H. Soares *et al.*, « The future of blood-based biomarkers for Alzheimer’s disease, » *Alzheimer’s & Dementia*, vol. 10, no. 1, pp. 115–131, 2014.
- S. H. Hojjati, A. Ebrahimzadeh, A. Khazaei, A. Babajani-Feremi, A. D. N. Initiative *et al.*, « Predicting conversion from MCI to AD using resting-state fMRI, graph theoretical approach and SVM, » *Journal of Neuroscience Methods*, vol. 282, pp. 69–80, 2017.
- R. M. Hutchison, T. Womelsdorf, E. A. Allen, P. A. Bandettini, V. D. Calhoun, M. Corbetta, S. Della Penna, J. H. Duyn, G. H. Glover, J. Gonzalez-Castillo *et al.*, « Dynamic functional connectivity : promise, issues, and interpretations, » *NeuroImage*, vol. 80, pp. 360–378, 2013.
- G. M. Innocenti, T. B. Dyrby, G. Girard, E. St-Onge, J.-P. Thiran, A. Daducci, et M. Descoteaux, « Topological principles and developmental algorithms might refine diffusion tractography, » *Brain Structure and Function*, vol. 224, no. 1, pp. 1–8, 2019.
- M. C. Irizarry, « Biomarkers of Alzheimer disease in plasma, » *NeuroRx*, vol. 1, no. 2, pp. 226–234, 2004.
- T. Iwatsubo, « Alzheimer’s disease neuroimaging initiative (ADNI), » *Nihon Rinsho. Japanese Journal of Clinical Medicine*, vol. 69, pp. 570–574, 2011.
- D. M. Jacobs, M. Sano, G. Dooneief, K. Marder, K. L. Bell, et Y. Stern, « Neuropsychological detection and characterization of preclinical Alzheimer’s disease, » *Neurology*, vol. 45, no. 5, pp. 957–962, 1995.

BIBLIOGRAPHIE

- M. H. Janssen, T. C. D. Haije, F. C. Martin, E. J. Bekkers, et R. Duits, « The Hessian of axially symmetric functions on SE (3) and application in 3D image analysis, » dans *International Conference on Scale Space and Variational Methods in Computer Vision*. Springer, 2017, pp. 643–655.
- S. Jbabdi et H. Johansen-Berg, « Tractography : where do we go from here ? » *Brain Connectivity*, vol. 1, no. 3, pp. 169–183, 2011.
- S. Jbabdi, S. N. Sotiropoulos, S. N. Haber, D. C. Van Essen, et T. E. Behrens, « Measuring macroscopic brain connections in vivo, » *Nature Neuroscience*, vol. 18, no. 11, pp. 1546–1555, 2015.
- J. H. Jensen, J. A. Helpert, A. Ramani, H. Lu, et K. Kaczynski, « Diffusional kurtosis imaging : the quantification of non-gaussian water diffusion by means of magnetic resonance imaging, » *Magnetic Resonance in Medicine*, vol. 53, no. 6, pp. 1432–1440, 2005.
- B. Jeurissen, A. Leemans, J.-D. Tournier, D. K. Jones, et J. Sijbers, « Investigating the prevalence of complex fiber configurations in white matter tissue with diffusion magnetic resonance imaging, » *Human Brain Mapping*, vol. 34, no. 11, pp. 2747–2766, 2013.
- B. Jeurissen, J.-D. Tournier, T. Dhollander, A. Connelly, et J. Sijbers, « Multi-tissue constrained spherical deconvolution for improved analysis of multi-shell diffusion MRI data, » *NeuroImage*, vol. 103, pp. 411–426, 2014.
- B. Jeurissen, M. Descoteaux, S. Mori, et A. Leemans, « Diffusion MRI fiber tractography of the brain, » *NMR in Biomedicine*, vol. 32, no. 4, p. e3785, 2019.
- J. H. Jhoo, D. Y. Lee, I. H. Choo, E. H. Seo, J. S. Oh, J. S. Lee, D. S. Lee, S. G. Kim, J. C. Youn, K. W. Kim *et al.*, « Discrimination of normal aging, MCI and AD with multimodal imaging measures on the medial temporal lobe, » *Psychiatry Research : Neuroimaging*, vol. 183, no. 3, pp. 237–243, 2010.
- T. Jo, K. Nho, et A. J. Saykin, « Deep learning in Alzheimer’s disease : diagnostic

BIBLIOGRAPHIE

- classification and prognostic prediction using neuroimaging data, » *Frontiers in Aging Neuroscience*, vol. 11, p. 220, 2019.
- D. K. Jones, « Studying connections in the living human brain with diffusion MRI, » *Cortex*, vol. 44, no. 8, pp. 936–952, 2008.
- D. K. Jones, *Diffusion MRI*. Oxford University Press, 2010.
- D. K. Jones et M. Cercignani, « Twenty-five pitfalls in the analysis of diffusion MRI data, » *NMR in Biomedicine*, vol. 23, no. 7, pp. 803–820, 2010.
- D. K. Jones, T. R. Knösche, et R. Turner, « White matter integrity, fiber count, and other fallacies : the do’s and don’ts of diffusion MRI, » *NeuroImage*, vol. 73, pp. 239–254, 2013.
- S. E. Jones, B. R. Buchbinder, et I. Aharon, « Three-dimensional mapping of cortical thickness using Laplace’s Equation, » *Human Brain Mapping*, vol. 11, no. 1, pp. 12–32, 2000.
- E. Kapaki, G. Paraskevas, N. Tzerakis, C. Sfagos, A. Seretis, E. Kararizou, et D. Vasilopoulos, « Cerebrospinal fluid tau, phospho-tau181 and β -amyloid1-42 in idiopathic normal pressure hydrocephalus : a discrimination from Alzheimer’s disease, » *European Journal of Neurology*, vol. 14, no. 2, pp. 168–173, 2007.
- S. C. Karayumak, E. Özarslan, et G. Unal, « Asymmetric orientation distribution functions (AODFs) revealing intravoxel geometry in diffusion MRI, » *Magnetic Resonance Imaging*, vol. 49, pp. 145–158, 2018.
- J. Kawahara, C. J. Brown, S. P. Miller, B. G. Booth, V. Chau, R. E. Grunau, J. G. Zwicker, et G. Hamarneh, « BrainNetCNN : convolutional neural networks for brain networks ; towards predicting neurodevelopment, » *NeuroImage*, vol. 146, pp. 1038–1049, 2017.
- M. Kazhdan, J. Solomon, et M. Ben-Chen, « Can mean-curvature flow be modified to be non-singular ? » dans *Computer Graphics Forum*, vol. 31, no. 5. Wiley Online Library, 2012, pp. 1745–1754.

BIBLIOGRAPHIE

- J. S. Kim, V. Singh, J. K. Lee, J. Lerch, Y. Ad-Dab'bagh, D. MacDonald, J. M. Lee, S. I. Kim, et A. C. Evans, « Automated 3-D extraction and evaluation of the inner and outer cortical surfaces using a Laplacian map and partial volume effect classification, » *NeuroImage*, vol. 27, no. 1, pp. 210–221, 2005.
- A. Klein et J. Tourville, « 101 labeled brain images and a consistent human cortical labeling protocol, » *Frontiers in Neuroscience*, vol. 6, p. 171, 2012.
- M. Kleinnijenhuis, V. Zerbi, B. Küsters, C. H. Slump, M. Barth, et A.-M. v. C. van Walsum, « Layer-specific diffusion weighted imaging in human primary visual cortex in vitro, » *Cortex*, vol. 49, no. 9, pp. 2569–2582, 2013.
- G. Koccevar, C. Stamile, S. Hannoun, F. Cotton, S. Vukusic, F. Durand-Dubief, et D. Sappey-Mariniier, « Graph theory-based brain connectivity for automatic classification of multiple sclerosis clinical courses, » *Frontiers in Neuroscience*, vol. 10, p. 478, 2016.
- G. Lee, K. Nho, B. Kang, K.-A. Sohn, et D. Kim, « Predicting Alzheimer's disease progression using multi-modal deep learning approach, » *Scientific Reports*, vol. 9, no. 1, p. 1952, 2019.
- C. W. Leuze, A. Anwander, P.-L. Bazin, B. Dhital, C. Stüber, K. Reimann, S. Geyer, et R. Turner, « Layer-specific intracortical connectivity revealed with diffusion MRI, » *Cerebral Cortex*, vol. 24, no. 2, pp. 328–339, 2014.
- F. Li, L. Tran, K.-H. Thung, S. Ji, D. Shen, et J. Li, « A robust deep model for improved classification of AD/MCI patients, » *IEEE Journal of Biomedical and Health Informatics*, vol. 19, no. 5, pp. 1610–1616, 2015.
- H. Li, M. Habes, D. A. Wolk, Y. Fan, A. D. N. Initiative *et al.*, « A deep learning model for early prediction of Alzheimer's disease dementia based on hippocampal magnetic resonance imaging data, » *Alzheimer's & Dementia*, vol. 15, no. 8, pp. 1059–1070, 2019.
- L. Li, K. Jamieson, G. DeSalvo, A. Rostamizadeh, et A. Talwalkar, « Hyperband :

BIBLIOGRAPHIE

- A novel bandit-based approach to hyperparameter optimization, » *The Journal of Machine Learning Research*, vol. 18, no. 1, pp. 6765–6816, 2017.
- Z. Lin, T. Gong, K. Wang, Z. Li, H. He, Q. Tong, F. Yu, et J. Zhong, « Fast learning of fiber orientation distribution function for MR tractography using convolutional neural network, » *Medical Physics*, vol. 46, no. 7, pp. 3101–3116, 2019.
- M. Lindenbaum, M. Fischer, et A. Bruckstein, « On Gabor’s contribution to image enhancement, » *Pattern Recognition*, vol. 27, no. 1, pp. 1–8, 1994.
- A. Lisowska, I. Rekik, A. A. AbbVie, A. D. D. Foundation, A. Biotech, I. Bio-Clinica, Biogen, B.-M. S. Company, I. CereSpir, Cogstate *et al.*, « Joint pairing and structured mapping of convolutional brain morphological multiplexes for early dementia diagnosis, » *Brain Connectivity*, vol. 9, no. 1, pp. 22–36, 2019.
- G. Litjens, T. Kooi, B. E. Bejnordi, A. A. A. Setio, F. Ciompi, M. Ghafoorian, J. A. Van Der Laak, B. Van Ginneken, et C. I. Sánchez, « A survey on deep learning in medical image analysis, » *Medical Image Analysis*, vol. 42, pp. 60–88, 2017.
- C. Liu, S. C. Mang, et M. E. Moseley, « In vivo generalized diffusion tensor imaging (GDTI) using higher-order tensors (HOT), » *Magnetic Resonance in Medicine*, vol. 63, no. 1, pp. 243–252, 2010.
- J. Liu, Y. Pan, M. Li, Z. Chen, L. Tang, C. Lu, et J. Wang, « Applications of deep learning to MRI images : A survey, » *Big Data Mining and Analytics*, vol. 1, no. 1, pp. 1–18, 2018.
- S. Liu, S. Liu, W. Cai, S. Pujol, R. Kikinis, et D. Feng, « Early diagnosis of Alzheimer’s disease with deep learning, » dans *2014 IEEE 11th international symposium on biomedical imaging (ISBI)*. IEEE, 2014, pp. 1015–1018.
- G. Livingston, A. Sommerlad, V. Orgeta, S. G. Costafreda, J. Huntley, D. Ames, C. Ballard, S. Banerjee, A. Burns, J. Cohen-Mansfield *et al.*, « Dementia prevention, intervention, and care, » *The Lancet*, vol. 390, no. 10113, pp. 2673–2734, 2017.

BIBLIOGRAPHIE

- W. E. Lorensen et H. E. Cline, « Marching cubes : A high resolution 3D surface construction algorithm, » dans *ACM siggraph computer graphics*, vol. 21, no. 4. ACM, 1987, pp. 163–169.
- C. Lu, Y. Cao, et D. Mumford, « Surface evolution under curvature flows, » *Journal of Visual Communication and Image Representation*, vol. 13, no. 1, pp. 65–81, 2002.
- O. Lyttelton, M. Boucher, S. Robbins, et A. Evans, « An unbiased iterative group registration template for cortical surface analysis, » *NeuroImage*, vol. 34, no. 4, pp. 1535–1544, 2007.
- C. Maffei, J. Jovicich, A. De Benedictis, F. Corsini, M. Barbareschi, F. Chioffi, et S. Sarubbo, « Topography of the human acoustic radiation as revealed by ex vivo fibers micro-dissection and in vivo diffusion-based tractography, » *Brain Structure and Function*, vol. 223, no. 1, pp. 449–459, 2018.
- K. H. Maier-Hein, P. F. Neher, J.-C. Houde, M.-A. Côté, E. Garyfallidis, J. Zhong, M. Chamberland, F.-C. Yeh, Y.-C. Lin, Q. Ji *et al.*, « The challenge of mapping the human connectome based on diffusion tractography, » *Nature Communications*, vol. 8, no. 1, pp. 1–13, 2017.
- J. H. Mathews, *Numerical methods for mathematics, science and engineering*. Prentice-Hall International, 1992, vol. 10.
- N. Mattsson, H. Zetterberg, O. Hansson, N. Andreasen, L. Parnetti, M. Jonsson, S.-K. Herukka, W. M. van der Flier, M. A. Blankenstein, M. Ewers *et al.*, « CSF biomarkers and incipient Alzheimer disease in patients with mild cognitive impairment, » *Jama*, vol. 302, no. 4, pp. 385–393, 2009.
- R. Mayeux et N. Schupf, « Blood-based biomarkers for Alzheimer’s disease : plasma A β 40 and A β 42, and genetic variants, » *Neurobiology of Aging*, vol. 32, pp. S10–S19, 2011.
- G. McKhann, D. Drachman, M. Folstein, R. Katzman, D. Price, et E. M. Stadlan, « Clinical diagnosis of Alzheimer’s disease : Report of the NINCDS-ADRDA Work

BIBLIOGRAPHIE

- Group* under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease, » *Neurology*, vol. 34, no. 7, pp. 939–939, 1984.
- J. A. McNab, J. R. Polimeni, R. Wang, J. C. Augustinack, K. Fujimoto, A. Stevens, T. Janssens, R. Farivar, R. D. Folkerth, W. Vanduffel *et al.*, « Surface based analysis of diffusion orientation for identifying architectonic domains in the in vivo human cortex, » *NeuroImage*, vol. 69, pp. 87–100, 2013.
- M. Meyer, M. Desbrun, P. Schröder, et A. H. Barr, « Discrete differential-geometry operators for triangulated 2-manifolds, » dans *Visualization and mathematics III*. Springer, 2003, pp. 35–57.
- J.-M. Mirebeau, « Anisotropic fast-marching on cartesian grids using lattice basis reduction, » *SIAM Journal on Numerical Analysis*, vol. 52, no. 4, pp. 1573–1599, 2014.
- E. Moradi, A. Pepe, C. Gaser, H. Huttunen, J. Tohka, A. D. N. Initiative *et al.*, « Machine learning framework for early MRI-based Alzheimer's conversion prediction in MCI subjects, » *NeuroImage*, vol. 104, pp. 398–412, 2015.
- B. Mota et S. Herculano-Houzel, « Cortical folding scales universally with surface area and thickness, not number of neurons, » *Science*, vol. 349, no. 6243, pp. 74–77, 2015.
- P. F. Neher, F. B. Laun, B. Stieltjes, et K. H. Maier-Hein, « Fiberfox : facilitating the creation of realistic white matter software phantoms, » *Magnetic Resonance in Medicine*, vol. 72, no. 5, pp. 1460–1470, 2014.
- E. Özarslan, C. G. Koay, et P. J. Basser, « Simple harmonic oscillator based reconstruction and estimation for one-dimensional q-space magnetic resonance (1D-SHORE), » dans *Excursions in Harmonic Analysis, Volume 2*. Springer, 2013, pp. 373–399.
- E. Özarslan, C. G. Koay, T. M. Shepherd, M. E. Komlosh, M. O. İrfanoğlu, C. Pierpaoli, et P. J. Basser, « Mean apparent propagator (MAP) MRI : a novel diffusion

BIBLIOGRAPHIE

- imaging method for mapping tissue microstructure, » *NeuroImage*, vol. 78, pp. 16–32, 2013.
- S. Pajevic, C. Pierpaoli *et al.*, « Color schemes to represent the orientation of anisotropic tissues from diffusion tensor data : application to white matter fiber tract mapping in the human brain, » *Magnetic Resonance in Medicine*, vol. 42, no. 3, pp. 526–540, 1999.
- O. Pasternak, Y. Assaf, N. Intrator, et N. Sochen, « Variational multiple-tensor fitting of fiber-ambiguous diffusion-weighted magnetic resonance imaging voxels, » *Magnetic Resonance Imaging*, vol. 26, no. 8, pp. 1133–1144, 2008.
- S. Patel, R. J. Shah, P. Coleman, et M. Sabbagh, « Potential peripheral biomarkers for the diagnosis of Alzheimer’s disease, » *International Journal of Alzheimer’s Disease*, vol. 2011, 2011.
- O. Pele et M. Werman, « The quadratic-chi histogram distance family, » dans *Computer Vision–ECCV 2010*. Springer, 2010, pp. 749–762.
- C. Pennanen, M. Kivipelto, S. Tuomainen, P. Hartikainen, T. Hänninen, M. P. Laakso, M. Hallikainen, M. Vanhanen, A. Nissinen, E.-L. Helkala *et al.*, « Hippocampus and entorhinal cortex in mild cognitive impairment and early AD, » *Neurobiology of Aging*, vol. 25, no. 3, pp. 303–310, 2004.
- P. Perona et J. Malik, « Scale-space and edge detection using anisotropic diffusion, » *IEEE Transactions on Pattern Analysis and Machine Intelligence*, vol. 12, no. 7, pp. 629–639, 1990.
- U. Pinkall et K. Polthier, « Computing discrete minimal surfaces and their conjugates, » *Experimental Mathematics*, vol. 2, no. 1, pp. 15–36, 1993.
- J. Portegies et R. Duits, « New exact and numerical solutions of the (convection–) diffusion kernels on SE (3), » *Differential Geometry and its Applications*, vol. 53, pp. 182–219, 2017.
- J. M. Portegies, R. H. J. Fick, G. R. Sanguinetti, S. P. Meesters, G. Girard, et R. Duits, « Improving fiber alignment in HARDI by combining contextual PDE flow

BIBLIOGRAPHIE

- with constrained spherical deconvolution, » *PloS one*, vol. 10, no. 10, p. e0138122, 2015.
- P. Poulin, M.-A. Cote, J.-C. Houde, L. Petit, P. F. Neher, K. H. Maier-Hein, H. Larochelle, et M. Descoteaux, « Learn to track : Deep learning for tractography, » dans *International Conference on Medical Image Computing and Computer-Assisted Intervention*. Springer, 2017, pp. 540–547.
- P. Poulin, F. Rheault, E. St-Onge, P.-M. Jodoin, et M. Descoteaux, « Bundle-Wise Deep Tracker : Learning to track bundle-specific streamline paths, » dans *International Society of Magnetic Resonance in Medicine (ISMRM)*, 2018.
- J. W. Prescott, A. Guidon, P. M. Doraiswamy, K. Roy Choudhury, C. Liu, J. R. Petrella, et A. D. N. Initiative, « The Alzheimer structural connectome : changes in cortical network topology with increased amyloid plaque burden, » *Radiology*, vol. 273, no. 1, pp. 175–184, 2014.
- T. Reese, O. Heid, R. Weisskoff, et V. Wedeen, « Reduction of eddy-current-induced distortion in diffusion MRI using a twice-refocused spin echo, » *Magnetic Resonance in Medicine*, vol. 49, no. 1, pp. 177–182, 2003.
- M. Reisert et H. Skibbe, « Fiber continuity based spherical deconvolution in spherical harmonic domain, » dans *International Conference on Medical Image Computing and Computer-Assisted Intervention*. Springer, 2013, pp. 493–500.
- C. Reveley, A. K. Seth, C. Pierpaoli, A. C. Silva, D. Yu, R. C. Saunders, D. A. Leopold, et Q. Y. Frank, « Superficial white matter fiber systems impede detection of long-range cortical connections in diffusion MR tractography, » *Proceedings of the National Academy of Sciences*, vol. 112, no. 21, pp. E2820–E2828, 2015.
- F. Rheault, J.-C. Houde, et M. Descoteaux, « Visualization, interaction and tractometry : dealing with millions of streamlines from diffusion MRI tractography, » *Frontiers in Neuroinformatics*, vol. 11, p. 42, 2017.
- F. Rheault, E. St-Onge, J. Sidhu, Q. Chenot, L. Petit, et M. Descoteaux, « Bundle-Specific Tractography, » dans *CDMRI’17, MICCAI Workshop*. Springer, 2017.

BIBLIOGRAPHIE

- F. Rheault, E. St-Onge, J. Sidhu, K. Maier-Hein, N. Tzourio-Mazoyer, L. Petit, et M. Descoteaux, « Bundle-specific tractography with incorporated anatomical and orientational priors, » *NeuroImage*, vol. 186, pp. 382–398, 2019.
- T. Roine, B. Jeurissen, D. Perrone, J. Aelterman, A. Leemans, W. Philips, et J. Sijbers, « Isotropic non-white matter partial volume effects in constrained spherical deconvolution, » *Frontiers in Neuroinformatics*, vol. 8, p. 28, 2014.
- L. I. Rudin, S. Osher, et E. Fatemi, « Nonlinear total variation based noise removal algorithms, » *Physica D : Nonlinear Phenomena*, vol. 60, no. 1-4, pp. 259–268, 1992.
- L. S H, *Numerical analysis of partial differential equations*. John Wiley & Sons, 2012, vol. 102.
- S. Sarubbo, L. Petit, A. De Benedictis, F. Chioffi, M. Ptito, et T. B. Dyrby, « Uncovering the inferior fronto-occipital fascicle and its topological organization in non-human primates : the missing connection for language evolution, » *Brain Structure and Function*, vol. 224, no. 4, pp. 1553–1567, 2019.
- B. Scherrer, A. Schwartzman, M. Taquet, S. P. Prabhu, M. Sahin, A. Akhondi-Asl, et S. K. Warfield, « Characterizing the distribution of anisotropic micro-structural environments with diffusion-weighted imaging (DIAMOND), » dans *International Conference on Medical Image Computing and Computer-Assisted Intervention*. Springer, 2013, pp. 518–526.
- B. Scherrer, A. Schwartzman, M. Taquet, M. Sahin, S. P. Prabhu, et S. K. Warfield, « Characterizing brain tissue by assessment of the distribution of anisotropic microstructural environments in diffusion-compartment imaging (DIAMOND), » *Magnetic Resonance in Medicine*, vol. 76, no. 3, pp. 963–977, 2016.
- S. Schiavi, M. Ocampo-Pineda, M. Barakovic, L. Petit, M. Descoteaux, J.-P. Thiran, et A. Daducci, « A new method for accurate in vivo mapping of human brain connections using microstructural and anatomical information, » *Science Advances*, vol. 6, no. 31, p. eaba8245, 2020.

BIBLIOGRAPHIE

- K. Schilling, Y. Gao, V. Janve, I. Stepniewska, B. A. Landman, et A. W. Anderson, « Confirmation of a gyral bias in diffusion MRI fiber tractography, » *Human Brain Mapping*, 2017.
- J. D. Schmahmann, D. N. Pandya, R. Wang, G. Dai, H. E. D’Arceuil, A. J. de Crespigny, et V. J. Wedeen, « Association fibre pathways of the brain : parallel observations from diffusion spectrum imaging and autoradiography, » *Brain*, vol. 130, no. 3, pp. 630–653, 2007.
- I. Smart et G. McSherry, « Gyrus formation in the cerebral cortex in the ferret. I. Description of the external changes. » *Journal of Anatomy*, vol. 146, p. 141, 1986.
- I. Smart et G. McSherry, « Gyrus formation in the cerebral cortex of the ferret. II. Description of the internal histological changes. » *Journal of Anatomy*, vol. 147, p. 27, 1986.
- B. M. Smets, J. Portegies, E. St-Onge, et R. Duits, « Total Variation and Mean Curvature PDEs on the Homogeneous Space of Positions and Orientations, » *Journal of Mathematical Imaging and Vision*, pp. 1–26, 2020.
- R. E. Smith, J.-D. Tournier, F. Calamante, et A. Connelly, « Anatomically-constrained tractography : improved diffusion MRI streamlines tractography through effective use of anatomical information, » *NeuroImage*, vol. 62, no. 3, pp. 1924–1938, 2012.
- R. E. Smith, J.-D. Tournier, F. Calamante, et A. Connelly, « SIFT : Spherical-deconvolution informed filtering of tractograms, » *NeuroImage*, vol. 67, pp. 298–312, 2013.
- R. E. Smith, J.-D. Tournier, F. Calamante, et A. Connelly, « The effects of SIFT on the reproducibility and biological accuracy of the structural connectome, » *NeuroImage*, vol. 104, pp. 253–265, 2015.
- R. E. Smith, J.-D. Tournier, F. Calamante, et A. Connelly, « Structurally-informed tractography : improved diffusion MRI streamlines tractography using anatomi-

BIBLIOGRAPHIE

- cal information, » dans *International Society of Magnetic Resonance in Medicine (ISMRM)*, 2012.
- R. E. Smith, J.-D. Tournier, F. Calamante, et A. Connelly, « 'Dynamic' seeding : Informed placement of streamline seeds in whole-brain fibre-tracking, » dans *International Society of Magnetic Resonance in Medicine (ISMRM)*, 2015.
- G. W. Snecdecor et W. G. Cochran, *Statistical methods*. John Wiley & Sons, 1991.
- S. N. Sotiropoulos et A. Zalesky, « Building connectomes using diffusion MRI : Why, how and but, » *NMR in Biomedicine*, 2017.
- S. N. Sotiropoulos, L. Bai, P. S. Morgan, D. P. Auer, C. S. Constantinescu, et C. R. Tench, « A regularized two-tensor model fit to low angular resolution diffusion images using basis directions, » *Magnetic Resonance in Medicine*, vol. 28, no. 1, pp. 199–209, 2008.
- S. N. Sotiropoulos, S. Jbabdi, J. Xu, J. L. Andersson, S. Moeller, E. J. Auerbach, M. F. Glasser, M. Hernandez, G. Sapiro, M. Jenkinson *et al.*, « Advances in diffusion MRI acquisition and processing in the Human Connectome Project, » *NeuroImage*, vol. 80, pp. 125–143, 2013.
- S. St-Jean, P. Coupé, et M. Descoteaux, « Non Local Spatial and Angular Matching : a new denoising technique for diffusion MRI, » dans *International Society of Magnetic Resonance in Medicine (ISMRM)*, 2014.
- E. St-Onge, « Analyse et modélisation de la surface corticale et de l'architecture sous-jacente des axones, » Mémoire de maîtrise, Université de Sherbrooke, 2016.
- E. St-Onge et M. Descoteaux, « Reducing tractogram endpoint biases with surface-enhanced tractography, » dans *International Society of Magnetic Resonance in Medicine (ISMRM)*, 2018.
- E. St-Onge, G. Girard, K. Whittingstall, et M. Descoteaux, « Surface tracking from the cortical mesh complements diffusion MRI fiber tracking near the cortex, » *International Society of Magnetic Resonance in Medicine (ISMRM)*, 2015.

BIBLIOGRAPHIE

- E. St-Onge, A. Daducci, G. Girard, et M. Descoteaux, « Surface-enhanced tractography (SET), » *NeuroImage*, vol. 169, pp. 524–539, 2018.
- E. St-Onge, S. Meesters, E. J. Bekkers, M. Descoteaux, et R. Duits, « HARDI denoising with mean-curvature enhancement PDE on $SE(3)$, » dans *International Society of Magnetic Resonance in Medicine (ISMRM)*, 2019.
- G. F. Striedter et S. Srinivasan, « Knowing when to fold them, » *Science*, vol. 349, no. 6243, pp. 31–32, 2015.
- A. Tagliasacchi, I. Alhashim, M. Olson, et H. Zhang, « Mean curvature skeletons, » dans *Computer Graphics Forum*, vol. 31, no. 5. Wiley Online Library, 2012, pp. 1735–1744.
- T. Tallinen, J. Y. Chung, F. Rousseau, N. Girard, J. Lefèvre, et L. Mahadevan, « On the growth and form of cortical convolutions, » *Nature Physics*, vol. 12, no. 6, pp. 588–593, 2016.
- M. Taquet, B. Scherrer, O. Commowick, J. M. Peters, M. Sahin, B. Macq, et S. K. Warfield, « A mathematical framework for the registration and analysis of multi-fascicle models for population studies of the brain microstructure, » *IEEE Transactions on Medical Imaging*, vol. 33, no. 2, pp. 504–517, 2013.
- M. Taquet, B. Scherrer, et S. K. Warfield, « A Framework for the Analysis of Diffusion Compartment Imaging (DCI), » dans *Visualization and Processing of Higher Order Descriptors for Multi-Valued Data*. Springer, 2015, pp. 271–297.
- A. Teillac, J. Beaujoin, F. Poupon, J.-F. Mangin, et C. Poupon, « A Novel Anatomically-Constrained Global Tractography Approach to Monitor Sharp Turns in Gyri, » dans *International Conference on Medical Image Computing and Computer-Assisted Intervention*. Springer, 2017, pp. 532–539.
- M. Thambisetty et S. Lovestone, « Blood-based biomarkers of Alzheimer’s disease : challenging but feasible, » *Biomarkers in Medicine*, vol. 4, no. 1, pp. 65–79, 2010.

BIBLIOGRAPHIE

- G. Theaud, J.-C. Houde, A. Boré, F. Rheault, F. Morency, et M. Descoteaux, « TractoFlow : A robust, efficient and reproducible diffusion MRI pipeline leveraging Nextflow & Singularity, » *NeuroImage*, vol. 218, p. 116889, 2020.
- M. C. Tierney, C. Yao, A. Kiss, et I. McDowell, « Neuropsychological tests accurately predict incident Alzheimer disease after 5 and 10 years, » *Neurology*, vol. 64, no. 11, pp. 1853–1859, 2005.
- C. Tomasi et R. Manduchi, « Bilateral filtering for gray and color images, » dans *Sixth international conference on computer vision (IEEE Cat. No. 98CH36271)*. IEEE, 1998, pp. 839–846.
- J. Tournier, F. Calamante, A. Connelly *et al.*, « MRtrix : diffusion tractography in crossing fiber regions, » *International Journal of Imaging Systems and Technology*, vol. 22, no. 1, pp. 53–66, 2012.
- J.-D. Tournier, F. Calamante, D. G. Gadian, et A. Connelly, « Direct estimation of the fiber orientation density function from diffusion-weighted MRI data using spherical deconvolution, » *NeuroImage*, vol. 23, no. 3, pp. 1176–1185, 2004.
- J.-D. Tournier, F. Calamante, et A. Connelly, « Robust determination of the fibre orientation distribution in diffusion MRI : non-negativity constrained super-resolved spherical deconvolution, » *NeuroImage*, vol. 35, no. 4, pp. 1459–1472, 2007.
- J.-D. Tournier, S. Mori, et A. Leemans, « Diffusion tensor imaging and beyond, » *Magnetic Resonance in Medicine*, vol. 65, no. 6, pp. 1532–1556, 2011.
- D. Tschumperle et R. Deriche, « Diffusion tensor regularization with constraints preservation, » dans *Proceedings of the 2001 IEEE Computer Society Conference on Computer Vision and Pattern Recognition. CVPR 2001*, vol. 1. IEEE, 2001, pp. I–I.
- D. S. Tuch, T. G. Reese, M. R. Wiegell, N. Makris, J. W. Belliveau, et V. J. Wedeen, « High angular resolution diffusion imaging reveals intravoxel white matter fiber heterogeneity, » *Magnetic Resonance in Medicine*, vol. 48, no. 4, pp. 577–582, 2002.

BIBLIOGRAPHIE

- D. C. Van Essen, S. Jbabdi, S. N. Sotiropoulos, C. Chen, K. Dikranian, T. Coalson, J. Harwell, T. Behrens, et M. F. Glasser, « Mapping Connections in Humans and Non-Human Primates : Aspirations and Challenges for Diffusion Imaging, » *Diffusion MRI, 2nd edition (eds. Johansen-Berg, H. & Behrens, TEJ)*, pp. 337–358, 2013.
- D. C. Van Essen, S. M. Smith, D. M. Barch, T. E. Behrens, E. Yacoub, K. Ugurbil, W.-M. H. Consortium *et al.*, « The WU-Minn human connectome project : an overview, » *NeuroImage*, vol. 80, pp. 62–79, 2013.
- D. C. Van Essen, S. Jbabdi, S. N. Sotiropoulos, C. Chen, K. Dikranian, T. Coalson, J. Harwell, T. E. Behrens, et M. F. Glasser, « Mapping connections in humans and non-human primates : aspirations and challenges for diffusion imaging, » dans *Diffusion MRI*. Elsevier, 2014, pp. 337–358.
- P. Vemuri et C. R. Jack, « Role of structural MRI in Alzheimer’s disease, » *Alzheimer’s Research & Therapy*, vol. 2, no. 4, p. 23, 2010.
- S. B. Vos, D. K. Jones, B. Jeurissen, M. A. Viergever, et A. Leemans, « The influence of complex white matter architecture on the mean diffusivity in diffusion tensor MRI of the human brain, » *NeuroImage*, vol. 59, no. 3, pp. 2208–2216, 2012.
- M. Waehnert, J. Dinse, M. Weiß, M. Streicher, P. Waehnert, S. Geyer, R. Turner, et P.-L. Bazin, « Anatomically motivated modeling of cortical laminae, » *NeuroImage*, vol. 93, pp. 210–220, 2014.
- S. Wakana, A. Caprihan, M. M. Panzenboeck, J. H. Fallon, M. Perry, R. L. Gollub, K. Hua, J. Zhang, H. Jiang, P. Dubey *et al.*, « Reproducibility of quantitative tractography methods applied to cerebral white matter, » *NeuroImage*, vol. 36, no. 3, pp. 630–644, 2007.
- M. Wardetzky, S. Mathur, F. Kälberer, et E. Grinspun, « Discrete Laplace operators : no free lunch, » dans *Symposium on Geometry processing*, 2007, pp. 33–37.

BIBLIOGRAPHIE

- V. J. Wedeen, P. Hagmann, W.-Y. I. Tseng, T. G. Reese, et R. M. Weisskoff, « Mapping complex tissue architecture with diffusion spectrum magnetic resonance imaging, » *Magnetic Resonance in Medicine*, vol. 54, no. 6, pp. 1377–1386, 2005.
- S. Weintraub, A. H. Wicklund, et D. P. Salmon, « The neuropsychological profile of Alzheimer disease, » *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, vol. 2, no. 4, p. a006171, 2012.
- J. Weller et A. Budson, « Current understanding of Alzheimer’s disease diagnosis and treatment, » *F1000Research*, vol. 7, 2018.
- G. P. Winston, « The physical and biological basis of quantitative parameters derived from diffusion MRI, » *Quantitative Imaging in Medicine and Surgery*, vol. 2, no. 4, pp. 254–265, 2012.
- Y. Wu, Y. Hong, Y. Feng, D. Shen, et P.-T. Yap, « Mitigating gyral bias in cortical tractography via asymmetric fiber orientation distributions, » *Medical Image Analysis*, vol. 59, p. 101543, 2020.
- G. Xu, A. K. Knutsen, K. Dikranian, C. D. Kroenke, P. V. Bayly, et L. A. Taber, « Axons pull on the brain, but tension does not drive cortical folding, » *Journal of Biomechanical Engineering*, vol. 132, no. 7, p. 071013, 2010.
- C. Ye, S. Mori, P. Chan, et T. Ma, « Connectome-wide network analysis of white matter connectivity in Alzheimer’s disease, » *NeuroImage : Clinical*, vol. 22, p. 101690, 2019.
- C. Yeh, R. E. Smith, T. Dhollander, et A. Connelly, « Mesh-based anatomically-constrained tractography for effective tracking termination and structural connectome construction, » dans *International Society of Magnetic Resonance in Medicine (ISMRM)*, 2017.
- C.-H. Yeh, D. K. Jones, X. Liang, M. Descoteaux, et A. Connelly, « Mapping Structural Connectivity Using Diffusion MRI : Challenges and Opportunities, » *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, 2020.

BIBLIOGRAPHIE

- E. H. Yeterian, D. N. Pandya, F. Tomaiuolo, et M. Petrides, « The cortical connectivity of the prefrontal cortex in the monkey brain, » *Cortex*, vol. 48, no. 1, pp. 58–81, 2012.
- T.-S. Yo, A. Anwender, M. Descoteaux, P. Fillard, C. Poupon, et T. R. Knösche, « Quantifying brain connectivity : a comparative tractography study, » dans *Medical Image Computing and Computer-Assisted Intervention–MICCAI 2009*. Springer, 2009, pp. 886–893.
- H. Zetterberg, « Biomarkers reflecting different facets of Alzheimer’s disease, » *European Journal of Neurology*, vol. 15, no. 11, pp. 1143–1144, 2008.
- H. Zhang, T. Schneider, C. A. Wheeler-Kingshott, et D. C. Alexander, « NODDI : practical in vivo neurite orientation dispersion and density imaging of the human brain, » *NeuroImage*, vol. 61, no. 4, pp. 1000–1016, 2012.
- Y. Zhang, M. Brady, et S. Smith, « Segmentation of brain MR images through a hidden Markov random field model and the expectation-maximization algorithm, » *IEEE transactions on medical imaging*, vol. 20, no. 1, pp. 45–57, 2001.
- Z. Zhang, M. Descoteaux, J. Zhang, G. Girard, M. Chamberland, D. Dunson, A. Srivastava, et H. Zhu, « Mapping population-based structural connectomes, » *NeuroImage*, vol. 172, pp. 130–145, 2018.